FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1913

THÈSE

N° 243

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Par Julien BESANÇON

DES ACCIDENTS TOXIQUES POST-ANESTHÉSIQUES

Président : M. RECLUS, *professeur.*

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, PLACE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1913

243

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1913 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Par **Julien BESANÇON**

DES ACCIDENTS TOXIQUES POST-ANESTHÉSIQUES

Président : M. RECLUS, *professeur.*

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, PLACE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE 23

1913

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY.
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	WEISS.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	ACHARD.
Pathologie médicale	WIDAL. TEISSIER.
Pathologie chirurgicale	LEJARS.
Anatomie pathologique	Pierre MARIE.
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	HARTMANN.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	MARFAN.
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	THOINOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LETULLE.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER. DEBOVE.
Clinique médicale	LANDOUZY. GILBERT. CHAUFFARD.
Maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	DEJERINE.
Clinique chirurgicale	Pierre DELBET. QUENU. RECLUS. N....
Clinique opthalmologique	De LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU. BAR.
Clinique d'accouchements	PINARD. RIBEMONT-DESSAIGNES.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	A. ROBIN.

Agrégés en exercice.

MM.			
BALTHAZARD	DUVAL (Pierre)	LENORMANT	PROUST
BERNARD	GOUGEROT	LEQUEUX	RATHERY
BRANCA	GREGOIRE	LERI	RETTERER
BRINDEAU	GUENIOT	LŒPER	RICHAUD
BROCA (André)	GUILLAIN	MACAIGNE	ROUSSY
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
CAMUS	JOUSSET (André)	MORESTIN	SCHWARTZ
CARNOT	LABBÉ (Marcel)	MULON	SICARD
CASTAIGNE	LANGLOIS	NICLOUX	TERRIEN
CHEVASSU	LAIGNEL-LAVASTINE	NOBÉCOURT	TIFFENEAU
CLAUDE	LECÈNE	OKINCZYC	ZIMMERN
COUVELAIRE		OMBREDANNE	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON ONCLE ET MAITRE
M. LE DOCTEUR BESANÇON

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

M. le Docteur GUINARD (1906. *In Memoriam*)

M. le Professeur WIDAL (1907. Externat)

M. le Docteur CHAPUT (1907-1908. Externat)

M. le Docteur MILIAN (1908-1909. Externat)

M. le Docteur DE MASSARY (1909. Internat p^{r})

M. le Docteur CARNOT (1909. Internat p^{r})

M. le Docteur MOUCHET (1910. Internat p^{r})

M. le Professeur RECLUS (1911-1912. Internat p^{r})

A MM. les Docteurs TISSIER, MAUCLAIRE, DEMOULIN, PIQUAND, KENDIRDJY, RENAUD, DENIKER, M. VILLARET.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur RECLUS

Professeur de clinique chirurgicale
Membre de l'Académie de Médecine

DES ACCIDENTS TOXIQUES POST-ANESTHÉSIQUES

HISTORIQUE

En l'année 1844, demeurait dans la ville de Hartford, (Connecticut) un citoyen nommé Horace Wells. Établi depuis de longues années dans cette ville, il y exerçait la profession de dentiste. Le 10 décembre de cette année-là, Horace Wells assistait à un cours de chimie fait par le Dr Colton. Ce dernier avait à parler du protoxyde d'azote, et pour illustrer son cours, il administra le gaz à plusieurs assistants. L'un d'eux, M. Cooley, placé sous l'influence du gaz, fut extraordinairement excité : il roula sur le plancher, s'y débattit en tous sens, et se meurtrit assez cruellement. Lorsque Cooley fut revenu à lui, Wells lui demanda si les blessures qu'il s'était faites avaient été douloureuses. Devant la réponse négative de Cooley, le Dr Wells conçut aussitôt l'idée d'appliquer les propriétés du protoxyde d'azote, à la chirurgie dentaire, et, le lendemain, il se fit enlever lui-même une

grosse molaire, après administration du fameux gaz. Revenu à lui il s'écria : « Cela ne m'a pas fait plus de mal qu'une piqûre d'épingle ! » L'anesthésie générale était découverte.

Dès 1845 Wells étudia les propriétés de l'éther sulfurique ; s'il n'en adopta pas l'usage, c'est qu'il le trouva inférieur au protoxyde d'azote. Cependant Morton et Jackson prirent ensemble un brevet en 1846, pour s'assurer le bénéfice de l'anesthésie par l'éther. Ils obtinrent d'excellents résultats, que Malgaigne fit connaître à l'Académie de Paris, le 12 janvier 1847. Flourens, et d'autres physiologistes, étudièrent l'éther et le chloroforme ; ce dernier, d'action plus rapide, plus énergique, n'entra dans la pratique que quelques mois plus tard : un étudiant en médecine découvrit accidentellement les propriétés anesthésiques du chloroforme, les expérimenta sur l'homme ; enfin un chirurgien d'Édimbourg, Simpson, en répandit l'usage.

En 1894 seulement, le chlorure d'éthyle, dont Flourens en 1847 avait déjà signalé les propriétés anesthésiques, entra par hasard dans la pratique : le dentiste Carlson de Gothenburg, en pulvérisant ce liquide sur les gencives de ces malades pour obtenir l'anesthésie par le froid, remarqua qu'il arrivait à provoquer fréquemment l'anesthésie générale. Depuis cette époque, le chlorure d'éthyle occupe le premier rang des anesthésiques généraux pour opérations de courte durée.

L'histoire de l'anesthésie locale bien que remontant à des temps très anciens ne présente que peu d'intérêt. L'application de la cocaïne marque, à proprement par-

ler, le début de cette anesthésie. Cependant en 1849 James Arnott saisit déjà l'importance de ce mode d'anesthésie, et appliqua le premier un mélange de glace et de sel marin sur la peau. Velpeau adopte ce procédé dans son service à Paris.

Cette réfrigération se perfectionne, grâce au pulvérisateur de Richardson, qui permet en 1881 d'employer le bromure d'éthyle, en 1884 le chlorure de méthyle, en 1890 le chlorure d'éthyle.

La méthode des injections interstitielles date de Burney Yeo et Griffith qui en 1868 utilisèrent l'eau simple et obtinrent de bons résultats, contrôlés par le professeur Potain, 1869. En 1884, au Congrès d'Heidelberg, le Dr Karl Koller démontra que les instillations de cocaïne sur la muqueuse oculaire, déterminaient une anesthésie complète de la conjonctive et de la cornée.

A partir de ce moment, les études sur ce nouveau médicament se multiplièrent (Laborde, François Franck, Arloins, Masson, Ch. Richet, Dastre). Mais il a fallu les observations multiples et la persévérance du professeur Reclus, pour en vulgariser l'usage et en réglementer les doses.

De nombreux dérivés ou succédanés furent proposés ensuite la tropacocaïne, l'eucaïne, l'acoïne, l'holocaïne ; mais c'est à des produits de chimie synthétique comme la stovoïne et la novocaïne, que revint le droit de détrôner la cocaïne. Ces derniers produits du reste ont permis d'obtenir une anesthésie localisée par leur injection dans le sac médullaire. Dès 1885 déjà, Corning obtint une anesthésie prolongée des membres inférieurs

par rachicocaïnisation ; Bier, puis en France Tuffier, Chaput et leurs élèves, perfectionnèrent la méthode.

Ainsi, depuis soixante ans environ, la chirurgie a comme précieuse collaboratrice l'anesthésie générale, l'anesthésie locale étant plus récente. A part le protoxyde d'azote, nous voyons que le chloroforme et l'éther, entrés dès le début dans la pratique, sont encore aujourd'hui les seuls anesthésiques généraux couramment employés. Cependant, les accidents, qu'ils provoquent au cours de leur administration, ont de bonne heure attiré l'attention des chirurgiens ; ces accidents immédiats sont différents, selon que l'on emploie l'éther ou le chloroforme ; du fait même qu'ils ont trouvé l'un et l'autre des partisans absolus et résolus, il ressort assez que ni l'un ni l'autre ne sont exempts de dangers.

La syncope blanche ou bleue due au chloroforme, les congestions pulmonaires dues à l'éther sont classiques.

Ces accidents se produisent au cours de l'anesthésie, ou immédiatement après. Ce sont des accidents brutaux que l'on peut facilement rattacher à leur cause. Dans la littérature médicale on relève d'autre part des observations de paralysies ou de psychoses, après anesthésie générale. (Truelle 1898. Th. Paris. *Étude critique sur les psychoses dites post-opératoires*). Ces observations sont très rares et il est actuellement difficile de faire la part de l'action toxique ou congestive de l'anesthésique, et celle du shock opératoire sur un *sujet prédisposé*. Les paralysies périphériques d'après Blumfeld (*Clin. Journ.*, août 1901) proviennent d'un trauma-

tisme au cours de l'anesthésie, tiraillements ou compressions d'un filet nerveux ; les paralysies centrales sont de véritables attaques d'apoplexie sous l'influence de la congestion cérébrale.

Les psychoses d'après Briant et Picqué (*Arch. neurol.*, mars 1903) sont de deux ordres : les unes, véritables délires d'hôpital, sont transitoires et imputables à la septicémie ; les autres sont des délires d'asile, constituant les vraies psychoses post-opératoires. Ces auteurs ne peuvent incriminer une cause univoque ; l'action toxique du chloroforme ne paraît pas devoir être accusée davantage que le simple ébranlement moral ou la prédisposition héréditaire du malade.

A côté de ces accidents nerveux, pulmonaires, psychiques, qui on fait l'objet de recherches nombreuses, il existe des accidents insidieux entraînant très fréquemment la mort dans des conditions presque toujours identiques, et qui, ces dernières années, ont particulièrement intéressé les chirurgiens ; il s'agit d'accidents tardifs, débutant quelque temps après l'opération, lorsque rien ne peut faire prévoir une complication d'ordre chirurgical. Ces accidents, tant par leur aspect clinique, leur évolution, que par les lésions découvertes à l'autopsie, semblent ressortir à une intoxication profonde du foie et des reins par l'agent anesthésique. Depuis longtemps chez les opérés les auteurs ont noté la présence de l'albumine dans l'urine. Ce fait d'observation courante est consigné par Patein et Terrier dans leur *Manuel d'anesthésie chirurgicale* (1894) et par Vidal dans sa thèse de 1897.

Cette constatation du reste demeure sans grande importance pour les auteurs. Ils déclarent que cette albuminurie est transitoire et sans gravité.

Cependant dès 1850, c'est-à-dire quelques années à peine après la vulgarisation de l'anesthésie chloroformique, Casper rapporte quelques cas de mort. Il les imputa nettement au chloroforme. La même année, von Langenbeck publia l'observation d'une résection de l'omoplate.

L'opération semblait devoir donner un excellent résultat, lorsque huit heures après, le malade se mit à vomir, pâlit, avec un pouls petit, et une respiration cependant parfaitement libre. A l'autopsie l'on trouva un foie atteint de dégénérescence graisseuse.

Nothnagel en 1866, Ungar et Junkers en 1883, Paul Bert en 1885, Bonn et Strassmann en 1889, étudièrent chez les animaux l'action du chloroforme, et arrivèrent tous à constater après inhalations ou injections répétées, des dégénérescences graisseuses du foie et des altérations des reins.

Thiem et Fischer en 1890, Bastianelli en 1891, Fraenkel en 1892, Ambrosius en 1895, Steinthal en 1896, Brackett, Stones, Low en 1904, rapportent des observations de mort après administration de chloroforme ou d'éther ; ces observations sont comparables entre elles tant au point de vue clinique qu'anatomo-pathologique.

Jusqu'en 1906, la littérature médicale française est vide de ces observations. A cette date Auburtin dans sa thèse publie deux cas qu'il a personnellement obser-

vés, et en rapporte un grand nombre d'autres, publiés en Angleterre, en Allemagne, en Italie. Depuis cette époque, l'attention des chirurgiens s'est fixée sur cette question, et quelques nouvelles observations ont été faites et publiées à ce sujet.

Ces diverses études cliniques ont suscité d'autre part ces dernières années des études expérimentales sur les animaux et des travaux précis de dosage des anesthétiques dans les différents organes, au cours de la narcose.

C'est en nous aidant d'une part de la clinique, d'autre part de ces travaux, que nous étudierons les accidents toxiques et tardifs que peuvent provoquer les anesthésiques.

PREMIÈRE PARTIE

ANESTHÉSIE GÉNÉRALE

INTRODUCTION

Résultats physiologiques. — Nous savons depuis Claude Bernard que sans distinction de règnes, les anesthésiques agissent sur le protoplasma cellulaire. Leur action peut être d'ordre multiple, action chimique, physique, physiologique. Nous aurons à les étudier longuement plus tard.

Il est intéressant pour ce début de montrer comment une cellule type de notre organisme, le leucocyte, est influencé par la narcose. Nous en tenant ici à l'action purement physiologique portée sur la cellule par l'anesthésique, nous allons voir comment se trouve modifiée une des fonctions les plus importantes de notre organisme, la phagocytose.

Achard, Ramond, Bénard, P.-François, ont démontré que le polynucléaire sans granulation est modifié dans sa fonction phagocytaire lorsque l'élément à phagocyter et lui, se trouvent en présence d'un agent anesthésique. Le principe de la méthode est le suivant. On met en présence, du sérum humain normal (1), une

1. Le sérum humain possède en effet la propriété de conserver aux leucocytes leur activité phogocytaire qu'ils perdraient normalement en tout autre milieu.

solution saline citratée (1), des levures de muguet (2) qui seront l'élément à phagocyter, du sang pris à l'individu dont on veut mesurer l'activité leucocytaire. Ces divers éléments distribués en proportion convenable (3) sont soumis à l'étuve pendant trente minutes.

Après centrifugation, une parcelle du culot est étalée sur une lame, et examinée. On est arrivé à trouver pour les quatre éléments qui entrent dans la réaction, des proportions telles, qu'à l'état normal *un* polynucléaire normal phapocyte *une* levure ; l'indice de l'eucoactivité étant voisin de 1 il sera facile d'apprécier l'activité leucocytaire par les chiffres que nous rapporterons plus loin.

Les expériences conduites, *in vitro*, ayant donné entière satisfaction à leurs auteurs au point de vue de la concordance des résultats, des expériences *in vivo* ont été faites. Voici le résultat :

Chloroforme. — Tentative d'extraction de corps étranger de l'œsophage par M. Guisez ; l'anesthésie a durée une heure vingt.

	Activité leucocytaire
Avant	0,90
Pendant (au tout 1 h. 20). . .	0,09
Après (6 h.)	0,58

1. Pour empêcher la coagulation du sang au cours de l'expérience.

2. Ces levures sont formolisées pour les rendre inertes au cours de la réaction.

3. 10 de solution saline citrate, 10 gouttes de sérum, 1 goutte d'émulsion de levure et 1 goutte de sang.

Hernie crurale déjà chloroformisé plusieurs années auparavant, pour une saphénectomie :

Avant	0,90
Pendant (15 m.)	0,32
— (50 m.)	0,30
Après (3 h.)	0,25
— (18 h.)	0,58

Hystérectomie abdominale :

Avant	0,92
Après (1 h. 30)	0,47
— (24 h.)	0,82

D'autres résultats analogues sont consignés dans la thèse de P. François, et la conclusion que l'on peut en tirer, à propos du chloroforme, est la suivante : très vite l'activité leucocytaire est entravée et elle ne réapparaît que très lentement. Avec l'éther nous avons les résultats suivants :

Éther. — Cathétérisme des uretères, anesthésie de vingt minutes mais poussée très loin (Soc. médic.) :

Avant	0,91
Pendant	0,06
Après (6 h.)	0,60
— (24 h.)	0,87

Cette observation et d'autres prouvent qu'avec l'éther la chute est très brusque mais le relèvement rapide. Quant au chlorure d'éthyle il reste sans action sur l'activité leucocytaire. Plusieurs expériences faites à ce sujet sont demeurées sans résultat.

Résultats Physico-Chimiques. — Grâce aux travaux de Nicloux, nous pouvons suivre pas à pas les anesthésiques durant leur passage à travers l'organisme. Les intéressants résultats, que nous lui empruntons, ont été obtenus en expérimentant sur des chiens et en employant des méthodes de dosages imaginées par lui. Dans les tableaux qui vont suivre, les nombres représentent les quantités d'anesthésique renfermé dans 100 grammes de sang pris à l'animal en expérience ; on trouve :

Au seuil de l'anesthésie :

Chloroforme	Éther	Chl. d'éthyle	Protoxyde d'az.
— mgr	— mgr	— mgr	— mgr
30 à 40	105 à 115	25 à 30	40 à 45

Pendant anesthésie confirmée :

40 à 50	130 à 140	variations énormes 30 à 150	45 à 50

Pendant l'anesthésie l'éther qui est le plus soluble de tous, se trouve de ce fait en grande quantité dans le sang. Quant au chlorure d'éthyle, on peut en trouver des quantités énormes, ce qui est sans importance grâce à la facilité très grande de son élimination.

Les doses mortelles sont les suivantes :

Chloroforme	Éther	Chlor. d'éthyle	Protoxyde d'az.
— mgr	— mgr	— mgr	— mgr
60 à 70	160 à 175	—	60 à 65 gr.

Ce que nous avons dit pour le chlorure d'éthyle est encore vrai ici. L'on ne peut indiquer de dose mortelle. Des quantités considérables de cet anesthésique peuvent être introduites dans le sang soit 200 milligrammes pour 100 grammes de sang, et l'organisme se débarrassera en peu de temps de cette dose toxique, si toutefois on assure une ventilation suffisante.

Au contraire, la dose mortelle du chloroforme et de l'éther est assez fixe. Leur faible volatilité, par rapport à celle du chlorure d'éthyle, en est la cause. La volatilité ou plus exactement le point d'ébullition permet de les ranger dans l'ordre suivant : protoxyde d'azote ; chlorure d'éthyle ; éther ; chloroforme. En étudiant leur vitesse d'élimination nous verrons qu'ils restent classés dans cet ordre.

Élimination. — On fait des prises de sang chez l'animal dès le moment où l'on cesse l'anesthésie ; on répète ces prises de sang un certain nombre de fois ; immédiatement après, l'anesthésique est dosé ; en ce qui concerne le protoxyde d'azote et le chlorure d'éthyle, on peut dire que leur élimination est presque instantanée.

Pour l'éther et le chloroforme, l'élimination est beaucoup plus lente. Au bout de cinq minutes la quantité de ces anesthésiques dans le sang, a baissé de moitié. L'éther va continuer à s'éliminer progressivement ; le chloroforme, lui, s'éliminera beaucoup plus lentement, si bien qu'au bout d'une heure, la quantité d'éther dans le sang est le 1/8 de celle trouvée au moment où l'anesthésie était cessée ; la quantité de chloroforme est de

1/4, c'est à dire deux fois plus. D'après les tableaux précédants l'on a vu que les doses anesthésiques d'éther étaient beaucoup plus importantes que celles du chloroforme.

Or, quand on poursuit l'étude de l'élimination de ces anesthésiques, deux heures après cessation de l'anesthésie on trouvera dans le sang et pour l'éther une quantité absolue, inférieure à celle du chloroforme. Ce dernier existera encore dans la proportion de 10 milligrammes pour 100 grammes de sang, l'éther dans celle de 5 milligrammes pour 100 grammes.

Les chiffres que nous avons donnés se rapportent aux quantités d'anesthésiques décelés dans le sang. Or ces anesthésiques se fixent dans toutes les cellules de l'organisme, et il est intéressant de rapporter dans quelle proportion on les trouve dans chaque organe au moment de la mort.

Les nombres de ce tableau sont exprimés en milligrammes, se rapportant à 100 grammes de tissu.

	Chloroforme — mgr.	Ether — mgr.
Cerveau	54	158,5
Bulbe	80	156
Foie	49,5	124
Rein	44,5	134
Rate	33,5	121
Cœur	40	138
Muscle	20,5	110

Graisse sous la peau. . .	30,5	108
— épiploon	68,5	265
— adhérente au rein.	110	352 (1)

Dans ce tableau ne figurent pas de nombres relatifs au chlorure d'éthyle, car ces nombres sont très variables : ce que nous avons déjà dit, suffit à l'expliquer.

De ce tableau il ressort trois choses :

1° Le bulbe renferme 1,5 fois plus de chloroforme que le cerveau ; quant à l'éther, bulble et cerveau en renferment une quantité égale ;

2° Il est intéressant de remarquer l'affinité des matières grasses ou substances analogues (lipoïde, c'est-à-dire lécithine, chlolestérine), pour l'éther et le chloroforme en particulier ;

3° Il est enfin un rapport intéressant à noter, c'est le rapport de la quantité d'anesthésique fixée par les globules sauguins d'une part, et par le plasma d'autre part.

Sur 100 parties de chloroforme contenues dans le sang, 88 sont fixées par les globules.

Pour le chlorure d'éthyle, 73 °/₀ sont fixées par les globules.

Pour l'éther il y a une répartition à peu près égale : 52 °/₀ pour les globules, 48 °/₀ pour le plasma.

On peut expliquer cette différence de fixation par la solubilité plus ou moins grande de ces corps dans l'eau.

1. La présence d'une dose anesthésique importante au niveau de la graisse adhérente au rein s'explique par la riche vascularisation de la la région.

Anesthésique	Solubilité dans l'eau %
Chloroforme	0,887
Chlorure d'éthyle	2
Ether	10

A propos des chiffres que nous fournissent les tableaux précédents, l'on peut faire *quelques remarques importantes :*

1° Le pouvoir anesthésique du chloroforme par rapport à celui de l'éther est considérable : quand, dans la suite, nous aurons essayé d'expliquer le mécanisme de l'anesthésie, cette remarque prendra une certaine valeur ;

2° L'élimination du chloroforme est très lente par rapport à l'éther et au chlorure d'éthyle en particulier, ce qui revient à dire que son action sur les cellules se prolongera beaucoup plus longtemps ;

3° L'éther se fixe sur les globules sanguins et sur le plasma en proportion sensiblement égale. Le chloroforme au contraire se fixe sur les globules dans la proportion de 88 % ;

4° Il existe une affinité très particulière du chloroforme et de l'éther pour les matières grasses et les lipoïdes en particulier.

CHAPITRE PREMIER

LE CHLOROFORME

Etude expérimentale

Nous rapprochant déjà du terrain clinique, nous arrivons aux données de l'expérimentation, en ce qu'elle a trait aux lésions créées, en particulier, par le chloroforme. Nothnagel, le premier, en 1866, mais surtout Ungar et Junkers en 1883, firent toute une série d'expériences intéressantes. Se rapprochant autant que possible des conditions de la clinique, ils firent subir à des chiens des chloroformisations longues et répétées, et obtinrent une dégénérescence graisseuse très accentuée du foie, du rein, et même du cœur. Au cours d'une chloroformisation, ils retirèrent un rein à l'animal en expérience, puis au même animal endormi de nouveau quelques jours après, ils retirèrent l'autre rein ; le second rein témoigna de lésions beaucoup plus accentuées que le premier. Ungar et Junkers pensèrent que les lésions dans les organes pouvaient être dues à l'action directe de l'anesthésique.

Paul Bert, en 1885, apporta à la Société de biologie ses travaux sur les intoxications chroniques par le chloroforme ; ses expériences furent faites sur des chiens sou-

mis à des inhalations. Toujours il obtint des lésions de dégénérescence graisseuse du foie et du rein avec des urines chargées d'urobiline et de pigments biliaires.

Kast en 1888, puis Bonn en 1889, contrôlant les expériences précédentes, arrivèrent au même résultat. Ils constatèrent la moindre résistance individuelle de quelques animaux soumis aux expériences.

Enfin en 1905 MM. Doyon et Billet démontrèrent à l'Académie des sciences que le chloroforme détermine dans certaines conditions: l'incoagubilité du sang, la disparition du fibrinogène du plasma et des lésions hépatiques. Pour ces auteurs, l'incoagubilité du sang et la disparition du fibrinogène du plasma dépendent des lésions du foie; de plus, le foie est lésé à l'exclusion de tous les autres organes, sauf cependant le rein.

Les lésions consistent: en hémorragies abondantes, lésions des cellules hépatiques avec dégénérescence hyaline, granuleuse et graisseuse, le rein présente des lésions de néphrite épithéliale aiguë.

Ajoutons que dans leurs expériences, le chloroforme était administré chaque jour par une sonde œsophagienne à la dose de 2 grammes (mêlé à 3 vol. d'huile) par kilogramme d'animal. La mort survenait environ trois jours après.

Tous ces auteurs insistent sur la dégénérescence granuleuse et les hémorragies. Plus récemment une série d'expérimentateurs se sont efforcés d'étudier ces lésions avec une technique plus rigoureuse. Gautier et Policard constatent des altérations cellulaires surtout accusées au centre du lobule : dans un premier stade, la dégéné-

rescence hyaline ; dans un deuxième stade, fragmentation du protoplasme réduit à des granulations plus ou moins grosses (dégénérescence granuleuse) ; dans un troisième stade enfin, absence du protoplasme, noyau fragmenté et peu coloré : c'est la nécrose complète.

Ces auteurs opéraient soit par injections, soit par inhalations. Fiessinger opérant par inhalation n'obtient aucune altération ; par injection sous-cutanée, au contraire, il observe soit des lésions cellulaires aiguës, soit des lésions chroniques scléreuses. Il cite un cas de cirrhose développée à la suite de quatorze mois d'expérience. Quant au lésions cellulaires, elles consisteraient en dégénérescence granuleuse avec chromatolyse des noyaux, siégeant surtout au tour de la zone sus-hépatique.

Auburtin, à la suite d'injections sous-cutanées de chloroforme chez l'animal, décrit le « Foie muscade chloroformique », caractérisé par une nécrose de la zone sus-hépatique avec atrophie des cellules, acidophilie de leur protoplasme qui est granuleux, lésions des noyaux qui sont pycnotiques et qui ont souvent complètement disparu. Quant à la zone périportale, les cellules présentent une basophilie marquée, certaines cellules sont vacuolaires, d'autres en cytolyse complète. Pour Doyon et ses élèves, le protoplasme de la cellule hépatique avant l'anesthésie serait granuleux ; pour Fiessinger, Auburtin, l'état clair serait l'état normal.

Or, Rathery, a montré que l'état clair résultait du mode de fixation, le liquide employé faisant disparaître tout une partie du protoplasme. *Normalement la cellule hépatique est bourrée de granulations ;* ces éléments

se détachent nettement sur le fond réticulé du protoplasme cellulaire. Avec Mayer et Schaeffer, en étudiant les modifications des granulations au cours d'intoxications diverses, ils ont pu fixer les modes lésionnels les plus fréquents.

Le premier type (type cytoplasmique) se caractérise par la diminution progressive des granulations. Il comprend trois degrés : dans le troisième la cellule apparaît claire et augmentée de volume.

Le deuxième type (type d'homogénéisation) comprend trois degrés : dans le premier il y a une modification considérable dans le volume des granulations ; dans le deuxième, les granulations ont tendance à se fusionner en paquets ; dans le troisième, la cellule est atrophiée et prend la couleur d'une façon massive ; c'est le troisième degré qui correspond à la lésion décrite par Doyon, Fiessinger, Auburtin.

Cette étude poursuivie au cours d'intoxiçations chloroformiques expérimentales, a donné les résultats suivants :

1° Les lésions cellulaires à la suite de l'intoxication chloroformique sont très fréquentes ; si cette fréquence a passé inaperçue, c'est que le foie était fixé d'une façon défectueuse aboutissant à cette erreur que l'état clair est l'état normal, tandis qu'en réalité la cellule hépatique est normalement remplie de granulations. La cellule hépatique se modifie tellement après la mort, que vingt-quatre heures après, seul le troisième degré, l'homogénéisation, peut être décelé.

2° Les lésions sont inconstantes. L'animal, comme l'homme, sous l'influence de causes ignorées, peut résis-

ter plus ou moins à l'intoxication chloroformique.

3° Les lésions peuvent être décelées au bout de dix minutes d'inhalation. Si l'anesthésie se prolonge, les altérations sont plus intenses (cytolyse 3e degré, homogénéisations 1er, 2e et 3e degrés).

4° Les altérations sont plus marquées lorsqu'on prélève les pièces un certain temps après l'anesthésie. Ce fait intéressant nous montre qu'un toxique, même à faible dose, peut ne pas léser immédiatement les cellules, mais seulement au bout d'un certain temps. Au point de vue clinique, ces lésions tardives expliqueraient peut-être, dans une certaine mesure, l'éclosion retardée des accidents post-chloroformiques.

5° A la suite d'injection répétées, les altérations sont plus intenses. Elles sont encore plus marquées si le foie est antérieurement lésé (1).

6° Après inhalation, les lésions sont le plus souvent réparties dans tout le lobule.

7° Après injections intraveineuses ou sous-cutanées, les lésions sont plus marquées dans les zones sus-hépatiques (foie muscade chloroformique d'Auburtin.)

8° La présence de graisse dans les cellules ou le tissu conjonctif est rare après inhalation, fréquente après l'injection intraveineuse ou sous-cutanée (l'inhalation emploie des doses trop faibles pour amener la dégénérescence graisseuse).

1. Au cours des expériences qui ont conduit à ces conclusions, les expérimentateurs prélevaient avant l'anesthésie une parcelle du foie de l'animal pour servir d'échantillon témoin dans l'examen ultérieur de l'organe.

Etude clinique

La constatation de l'albuminurie post-chloroformique est d'observation courante. Si, généralement, elle n'est que transitoire, il arrive parfois qu'elle s'accompagne de cylindrurie, et nous devons dès lors compter avec elle (Terrier et Patein, Bouchard, Frankel). Chez les chloroformisés d'autre part, Vidal a montré que dans les urines, il est constant d'observer une décharge azotée, qui peut atteindre le double de l'azote ingéré. D'après lui, cette augmentation de l'azote total provient d'une élimination exagérée de l'acide urique, l'urée d'autre part diminue, et l'acide hippurique disparaît; quant à l'élimination du chlore et du soufre elle augmente, tandis que celle du phosphore et des sulfo-conjugués diminue.

A l'encontre de Vidal, Lucas Championnière explique cette hyperazoturie par la résorption des liquides épanchés et des éléments morts.

Pour Claret, Gross, Sencert, il faut incriminer les altérations du sang, c'est-à-dire après l'hyperleucocytose opératoire, la destruction des leucocytes d'où, élimination d'azote.

Mais Vidal rapporte cette hypérazoturie à l'intoxication chloroformique, se fondant sur les trois faits suivants :

1° Cette hypérazoturie existe toujours chez les animaux chloroformisés et non opérés ;

2° Elle existe toujours chez les sujets anesthésiés pour un examen clinique ;

3° Elle n'existe jamais chez les opérés non anesthésiés et non fébricitants.

Cette hypérazoturie est selon lui une démolition profonde que subit l'organisme, « une heure de chloroforme produisant plus de désordres que douze jours d'inanition complète chez un sujet en bon état ».

L'hyperazoturie, la diminution du taux de l'urée, l'élimination excessive de l'acide urique, la disparition des sulfo-conjugués, la présence de l'urobiline et des pigments biliaires, sont des faits qu'il est aisé de constater après une anesthésie chloroformique normale. *Ces faits cependant témoignent d'un désordre fonctionnel du foie et des reins.* Ce désordre est-il purement fonctionnel, et ne reconnaît-il pas à son origine une lésion cellulaire de ces organes? Les données de l'expérimentation pourraient déjà nous le faire soupçonner, la clinique nous le confirme. De nombreuses observations d'auteurs étrangers témoignent de l'intoxication tardive de l'organisme par le chloroforme. Auburtin a pu en réunir une trentaine, et, depuis, nombreux sont les auteurs qui ont relaté des accidents analogues après l'anesthésie. Ces accidents revêtent les caractères de l'ictère grave primitif. Or Chauffard, Widal ont établi que les ictères graves dits primitifs ne sont que des ictères infectieux consécutifs à une bacillémie à porte d'entrée variable (streptocoques, pneumocoques).

A priori, cependant, la possibilité d'un ictère grave toxique, peut être admise. Mais quand un ictère grave

succède, d'une part, à une intoxication possible par le chloroforme, d'autre part à une intervention chirurgicale grave comportant des suites septicémiques, il devient difficile d'opter pour la cause toxique ou infectieuse de l'ictère.

Aussi, en dépouillant les nombreuses observations d'ictères post-chloroformiques, avons-nous laissé volontairement de côté les cas, si nombreux, où le chloroforme est donné pour des laparatomies compliquées chez des fébricitants, et où des antiseptiques violents sont employés largement. Les opérations que nous rapportons et après lesquelles un ictère post-chloroformique fut observé sont de chirurgie élémentaire et même de petite chirurgie : ablation d'un ostéome du brachial antérieur, ostéotomie du tibia, résection du genou, sutures de la rotule, ostéotomie du coude, hernie inguinale simple, genu valgum, laparatomie exploratrice, examen sous chloroforme, empoisonnement par ingestion spontanée de chloroforme.

De la bénignité même de l'intervention, il ne ressort pas fatalement que la porte d'entrée qu'elle a crée, n'ait point été franchie par quelque agent infectieux. Seuls, l'examen du sang, l'examen bactériologique des viscères, joints à l'état bactériologique local de la plaie opératoire, peuvent trancher la question.

Dans chacun des cas rapportés plus loin, ces examens ont été pratiqués, et sans jamais déceler un agent infectieux susceptible d'être mis en cause.

D'ailleurs cliniquement, l'ictère grave post-chloroformique présente des symptômes qui, par endroits,

différent des symptômes de l'ictère grave infectieux.

Nous allons étudier ces symptômes.

ICTÈRE GRAVE POST-CHLOROFORMIQUE

Symptômes. — L'opération terminée, le malade se réveille bien et sa première journée est bonne, la température et le pouls sont normaux et en rapport l'un avec l'autre. Ce n'est que le lendemain, ou plus tard parfois, que vont survenir les accidents. Ceux-ci consistent essentiellement en phénomènes nerveux, en vomissements, puis apparaissent : la teinte ictérique, les modifications des urines, du pouls, de la température, de la respiration.

Les phénomènes nerveux ouvrent la scène et restent au premier plan. Tout d'abord, le malade qui semblait bien jusqu'alors, marque une agitation croissante, et bientôt, accompagnant ces phénomènes d'excitation, apparaît un délire parfois très accentué. A ces périodes d'excitation font place des périodes durant lesquelles le malade semble assoupi, dans un demi-sommeil, entrecoupé de mouvements désordonnés et de plaintes mal articulées.

Après quelques jours, parfois même au bout de trente-six heures, le malade tombe dans le coma.

L'*ictère* apparaît dans la plupart des cas.

Un subictère conjonctival est pour ainsi dire constant. Par contre la coloration jaune intense des téguments n'est pas fréquente.

Les vomissements sont de règle. Après l'anesthésie se produisent quelques vomissements sans caractère ; bientôt après, ces vomissements se renouvellent. Ils deviennent violents et répétés, et prennent la teinte caractéristique « marc de café » (*vomito négro*).

Par l'épreuve de Weber on peut déceler une quantité considérable d'hématine.

La respiration, normale au début, devient irrégulière par la suite, et au cours des dernières heures elle affecte le rythme de Cheyne-Stokes. L'haleine est parfois chloroformique.

Le pouls devient fréquent (110) dès que les accidents apparaissent, et par la suite, de rapide il devient encore irrégulier, inégal, petit et finalement imperceptible.

La température, à part quelques exceptions, reste voisine de la normale. Rarement elle dépasse 37°. Au moment de la mort l'hypothermie est fréquente.

Les selles sont fortement colorées et contiennent beaucoup d'urobiline.

Les urines, de quantité normale au début, diminuent rapidement (500 gr.). Vers le troisième jour survient l'anurie que est de règle à l'approche de la mort. De couleur foncée, les urines renferment de l'albumine. Très pauvres en urée, elles sont riches en pigments biliaires, en urobiline et en acétone.

Le sang ne présente pas de modifications appréciables, pas de leucocytose.

Très exceptionnellement on observe des hémorragies de la peau (pétéchies, purpura), ou de l'hématurie. Ces hémorragies peuvent être rapportées à l'action exercée

sur le sang par le chloroforme (1), qui même très dilué, ou en solution isotonique, détruit rapidement les chromocytes.

La guérison peut se produire quelquefois au bout d'un temps variable, la mort survient habituellement, dans le coma, du troisième au septième jour (2).

L'étude des symptômes, comme nous le faisions prévoir, nous permet d'établir quelques différences entre ceux de l'intoxication chloroformique et ceux de l'ictère grave infectieux post-opératoire.

	État infectieux	Ictère grave post-chloroformique
Température.....	Généralement élevée	Pas de température.
Frissons.....	Existent.	Pas de frissons.
Pouls et respiration.	Accélérés en harmonie.	Pouls rapide et respir. normale, harmonie rompue.
Hémorragies	De règle.	Manquent.
Purpura.....	Très fréquent.	Très rare.
Hémorragies réfiniennes.....	Très fréquentes.	Pas signalées.
Vomissements..,...	Peu fréquents.	De règle.
Diarrhée.....	Tendance.	Manque.
Abcès métastatiques	Fréquents.	Manquent.

Anatomie pathologique. — Les lésions que les expérimentateurs ont décrites et que nous avons rapportées

1. Expériences de Nothnagel, Ostertag, Crube, etc.

2. Heintz signale un cas de mort survenu après quatorze heures, et Roth après vingt-sept jours.

plus haut, se rapprochent beaucoup des lésions découvertes à l'autopsie des malades. Tandis qu'on peut suivre par la méthode expérimentale les altérations cellulaires dans leur forme, dans leur degré, dans leurs lieux d'élection, il est impossible, à l'autopsie, de se livrer à de semblables recherches; nous savons en effet que vingt-quatre heures de cadavérisation suffisent à modifier dans une très large mesure l'état anatomique des cellules.

L'on peut résumer cependant les lésions les plus fréquemment observées.

Ces lésions siègent dans le foie; les reins sont relativement moins frappés. Les autres organes sont normaux dans la plupart des cas.

Foie. — Le foie est généralement gros, hypertrophié, jaunâtre, mou et friable. Dans quelques observations cependant le foie a été trouvé atrophié (800 gr.). A la coupe on constate une infiltration graisseuse uniformément distribuée à travers tout l'organe.

Au microscope tous les auteurs s'accordent à signaler d'abord et surtout des lésions de dégénérescence graisseuse. A côté de ces lésions ils notent des lésions de nécrose qui parfois sont telles que la cellule hépatique est réduite à quelques débris granuleux, mélangés de graisse. La majorité des auteurs décrivent, comme lieu d'élection à ces lésions, la région centro-lobulaire c'est-à-dire péri-sus-hépatique. En somme ce qui a été vu le plus fréquemment peut se définir ainsi : autour de la veine centrale du lobule les cellules ne se présentent plus en travées régulières ; pêle-mêle, au milieu de capillaires dilatées, ces cellules apparaissent à l'état va-

cuolaire ; certaines conservent encore un noyau en voie de multiplication, refoulé à la périphérie de la cellule. En s'éloignant du centre, les vacuoles deviennent plus petits, le protoplasme plus apparent. Sur les coupes fixées au fléming, la graisse apparaît, remplissant les vacuoles, et c'est sous la forme de fines gouttelettes que les cellules de la périphérie lobulaire en renferment. On peut déceler des pigments biliaires surtout visibles au centre du lobule. Les canalicules biliaires paraissent normaux.

Ces lésions en somme passent par une sorte de gamme et vont de la simple infiltration graisseuse, avec noyau conservé et ordination trabéculaire intacte des cellules, jusqu'à la nécrobiose cellulaire absolue et dislocation trabéculaire complète.

Reins. — Les reins, ont attiré l'attention des auteurs, au même titre que le foie. Les lésions qui ont été rapportées sont relativement peu importantes.

L'aspect macroscopique est toujours le même : de volume normal ou légèrement augmenté, ils sont pâles ; la capsule se détache facilement en laissant une surface lisse. A la coupe, la substance corticale est pâle, les pyramides sont rouges, parfois violacées.

Au microscope l'on note une dégénérescence graisseuse plus ou moins marquée. Cette dégénérescence est presque constamment localisée aux cellules des tubuli contorti. Les anses de Henle et les tubes collecteurs sont généralement indemnes. Quant au glomérule il est toujours intact.

La disproportion entre les lésions observées dans le

foie et dans les reins est frappante. Ce fait n'est pas spécial à l'intoxication chloroformique. Quénu et Folbrain ont publié des observations d'ictère grave infectieux (streptocoques-pneumocoques) avec gros foie, et lésions rénales minimes. Les fonctions de sécrétions urinaires peuvent être sidérées sans que, histologiquement, des lésions nettes apparaissent. D'autre part, il existe des observations de mort rapide après chloroformisation, où le foie ne présentait aucune altération visible (Guthrie).

Cœur. — Pour certains auteurs le cœur présenterait de la dégénérescence graisseuse. Pour d'autres cette dégénérescence ne serait qu'une infiltration granuleuse des cellules musculaires. En tous cas la majorité des observateurs notent l'intégrité des fibres avec noyaux bien colorés et par endroits seulement une disparition de la striation transversale. Dans les expériences sur les animaux, on a reproduit ces lésions, c'est-à-dire la disparition de la striation transversale jointe parfois à celle de la fibrillation longitudinale. Très rarement la disparition des noyaux et l'infiltration granuleuse ont pu être observées (Stiles, Macdonald, Heintz, Auburtin).

ICTÈRE BÉNIN POST-CHLOROFORMIQUE.

Nous avons étudié une forme sevère de l'intoxication chloroformique. L'état d'ictère grave dont nous avons parlé est caractérisé par un ictère pour ainsi dire constant, et surtout par des symptômes fonctionnels et géné-

raux de première gravité. Les lésions constantes du foie découvertes à l'autopsie, nous autorisent à penser qu'il s'agit d'un ictère d'origine hépatique. Or il est fréquent d'observer après chloroformisation, un ictère léger, plutôt un subictère, chez des malades indemnes de toute affection du foie. D'ailleurs ces ictères sont passagers, ils ne s'accompagnent d'aucun symptôme hépatique ou rénal, et la guérison qui est de règle s'observe trois ou quatre jours après.

Or nous savons avec quelle prédilection le chloroforme, en circulant dans le sang, se fixe sur les globules rouges (Nicloux). Nous connaissons également la fonction hémolytique du chloroforme ; *in vitro*, l'expérience montre avec quelle rapidité les hématies sont hémolysées par le chloroforme.

Aussi est-il permis de se demander si en présence de ces ictères bénins et passagers, observés après la narcose, nous ne sommes pas en présence d'un ictère hémolytique (Widal, Abrami et Brulé, Chauffard, Fiessinger).

C'est dans cet ordre d'idées que MM. Quénu et Küss ont poussé leurs recherches et les résultats qu'ils ont obtenus sont précieux. Chez des malades devenus ictériques après chloroformisation MM. Abrami et Fiessinger on fait des prises de sang. Il n'y ont trouvé aucune altération, aucune modification des hématies ni dans leur nombre, ni dans leur résistance. La vérité et qu'ils étaient arrivés trop tard. En effet, dans un cas fort démonstratif observé cette fois dès le début de l'ictère, ils purent découvrir une diminution considérable

du nombre des globules rouges (2.800.000) ; trois jours après, le nombre des hématies s'élevait à 4.500.000 avec chromatophilie et hématies granuleuses (signes d'une réparation sanguine).

Concordant avec cette diminution des globules rouges, le pouvoir hémolytique de sérum fut constaté *in vitro* de la façon la plus nette.

Ces recherches prouvent que l'acte hémolytique ne peut pas être constaté si l'on opère trop tard ; que d'autre part, l'hémolyse relève d'une *action plasmatique*, c'est-à-dire que c'est le sérum chargé de chloroforme hémolytique qui hémolyse, et que cet acte hémolytique n'est pas dû à la fragilité globulaire. Widal, Abrami et Brulé, ont décrit des faits analogues dans l'hémoglobinurie paroxystique, où l'hémolyse relève d'une action plasmatique et où l'on n'observe pas de fragilité globulaire. Après la crise hémoglobinurique aussi, l'ictère peut apparaître, et si l'on examine le sang on ne relève rien d'anormal.

MM. Quénu et Küss admettent que l'acte hémolytique peut jouer un rôle, même dans les cas d'ictère d'origine hépatique, mais, remarquant que même dans ces cas mixtes il y a toujours prédominance de l'un ou l'autre facteur, ils concluent à l'existence de deux variétés d'ictères post-chloroformiques, *des ictères surtout hépatogènes*, *des ictères surtout hématogènes*.

FORMES FRUSTES DE L'ICTÈRE POST-CHLOROFORMIQUE.

L'ictère n'est que la manifestation clinique de la cholémie. En dehors des ictères francs déclarés cliniquement, n'existe-t-il pas, sans symptômes cliniques, sans colorations jaune de la peau et des muqueuses, une cholémie décelable seulement par l'examen du sang ?

MM. Chevrier, R. Bénard, Sorrel ont entrepris des recherches dans cet ordre d'idées, et leurs résultats sont concluants. Chez 9 malades, le sérum sanguin fut examiné avant et après la chloroformisation, au point de vue de la teneur en pigments biliaires. Les malades indemnes de syphilis, tuberculose ou cancer, étaient opérés de hernies, varicocèles, ankylose traumatiques, avec suites opératoires normales.

La teneur en pigments biliaires fut appréciée par la méthode de dosage (Gilbert), et les conclusions de ces travaux sont les suivantes :

1° La cholémie post-chloroformique est constante (9 fois sur 9 cas) ;

2° Elle est intense et précoce. Forte huit heures après l'opération, elle atteint son maximum vingt-quatre heures après. Ensuite elle diminue progressivement durant les huit jours qui suivent ;

3° Si la cholémie est constante, son expression clinique, l'ictère, est beaucoup plus rare.

CHAPITRE II

ETHER

Etude expérimentale.

Des études physico-chimiques et des travaux de Nicloux que nous avons exposés, nous pouvons retenir les faits suivants : les doses mortelles de l'éther sont plus élevées que celles du chloroforme ; l'élimination de l'éther est beaucoup plus rapide ; l'éther en circulation dans le sang se fixera par moitié sur les globules, et restera par moitié dissout dans le plasma ; l'affinité de l'éther pour les lipoïdes est nette, mais le coefficient de partage de l'éther calculé sur sa solubilité dans l'eau, permet de penser que son affinité pour les lipoïdes est moindre que celle du chloroforme (1). Ces faits nous permettent de prévoir que cet anesthésique présentera moins de dangers toxiques pour l'organisme que le chloroforme.

L'expérimentation et la clinique peut-elle donner rai-

1. On appelle coefficient de partage, le rapport de la solubilité dans les graisses (lipoïdes en particulier) à la solubilité dans l'eau (v. pathogénie).

son à cette prévision ? Nous allons examiner les faits et nous en tirerons la conclusion possible.

Si l'influence nocive du chloroforme sur le foie et sur les reins est reconnue par la plupart des chirurgiens, la même influence de l'éther sur ces organes est généralement ignorée ou tout au moins très discutée. La raison en est que très peu de travaux ont été entrepris dans cet ordre d'idées, et que les observations de mort après administration d'éther portent sur des accidents d'origines congestives et pulmonaires et non sur des altérations toxiques du foie ou des reins.

Un certain nombre d'expérimentateurs ont étudié cependant l'influence nocive de cet anesthésique sur les animaux. Un des premiers, Fueter après anesthésies d'une durée de deux heures, au cours desquelles il employait 200 centimètres cubes d'éther, n'a jamais pu trouver de lésions hépatiques ou rénales. Delbach, Baudler, Strossmann ont fait des expériences analogues et obtenu des résultats identiques. Nothnagel dans des expériences plus anciennes n'avait jamais trouvé d'albumine dans l'urine des animaux après la narcose ; l'examen microscopique des reins restait négatif ; par contre, le foie et le cœur présentaient un certain degré de dégénérescence graisseuse.

Babaci et Bebi, au cours d'expériences très nombreuses sont arrivés à des résultats très intéressants.

En particulier ils ont éthérisé, en série, des chiens, et prélevant après une première série d'éthérisations, un fragment de rein, ils ont poursuivi de nouvelles séries de narcoses pour prélever de nouveau un second frag-

ment d'organe. A la suite de ces expériences et de bien d'autres, ils ont conclu aux résultats suivants : les animaux éthérisés présentent des altérations rénales consistant en néphrite hémorragique diffuse, avec *glomérulite* prédominante et hémorragies multiples du rein. Cette forme de néphrite aurait tendance à la guérison spontanée ; elle pourrait être suivie de *restitutio ad integrum* à l'encontre de la néphrite parenchymateuse chloroformique, qui elle, au contraire, aurait tendance à évoluer vers la *chronicité*.

Schenk a minutieusement étudié l'action de l'éther sur le foie et sur le rein : il note simplement un peu de dégénérescence graisseuse du foie ; cette dégénérescence est beaucoup moins marquée qu'après le chloroformisation ; d'ailleurs, elle se répare très vite et deux semaines après, il n'y en a plus trace.

En France quelques auteurs seulement ont repris des expériences analogues. Fiessinger, Rathery et Saison ont étudié de très près les lésions hépatiques et rénales dues à l'éther. Ils ont expérimenté sur des lapins en se servant d'inhalations uniques ou répétées.

Ils ont, chez ces animaux, prélevé des fragments d'organes avant, pendant, immédiatement après les narcoses ; enfin ils ont opéré sur des animaux à organes sains et à organes lésés antérieurement. Les conclusions que nous empruntons à ces auteurs sont les suivantes :

1° L'inhalation d'éther est capable de produire chez le lapin des lésions rénales et hépatiques. Ces lésions ne surviennent pas constamment après toute éthérisation ;

2° Ces lésions sont de peu d'importance au niveau du rein ; elles sont plus fréquentes et plus intenses au niveau du foie ;

3° Les altérations ne surviennent pas toujours immédiatement après l'éthérisation, en tous cas elles sont loin d'être complètes à ce moment ; elles demandent un certain temps soit pour se produire soit pour évoluer ; les lésions sont en effet plus intenses un certain nombre de jours après l'inhalation qu'immédiatement après ;

4° Les lésions sont caractérisées au niveau du rein par de la congestion et de la cytolyse protoplasmique de Castaigne et Rathery ; au niveau du foie par de la cytolyse protoplasmique et de l'homogénéisation de Mayer, Rathery et Schaeffer ;

5° La dégénérescence graisseuse notée par différents auteurs n'a pas été trouvée d'une façon constante. En recherchant l'état graisseux du foie avant et après anesthésie on s'aperçoit qu'il varie peu (1) ;

6° Une lésion antérieure du foie ou du rein est nettement aggravée par inhalation d'éther.

Ces auteurs ont d'ailleurs poussé des expériences comparatives avec le chloroforme et ils déclarent que l'éther semble léser *le rein* d'une façon moins constante et moins intense que le chloroforme, si l'on s'en tient toutefois aux simples inhalations anesthésiques. Quant aux altérations hépatiques, ils pensent qu'elles sont également fréquentes dans l'un et l'autre cas.

Ces conclusions sont importantes à retenir.

1. Gilbert, Carnot, Pomier, Dellandre, ont montré que la variation en graisse d'un foie normal peut être très grande.

Etude clinique.

L'expérimentation permet d'affirmer que l'éther provoque des lésions hépatiques et rénales chez les animaux. La clinique est moins affirmative. La littérature médicale est particulièrement pauvre en observations relatant l'intoxication par l'éther. Ce mode d'anesthésie est infiniment moins employé en France qu'à l'Étranger, le champ d'observation y est moins vaste. En Allemagne et particulièrement en Amérique nous trouvons quelques travaux relatifs aux éthérisations.

En 1887, Butter publie une statistique de 500 éthérisations. Une seule fois, écrit-il, l'albumine apparut dans les urines. Roux note quatre fois de l'albuminurie sur 115 cas. Fueter sur 150 cas ne l'observe pas une fois. Vaad l'observe quatre fois sur 118 cas. Barensfeld quatre fois sur 150 cas.

Cependant en 1886 Emmet a signalé un cas de mort par urémie à la suite d'éthérisation. Il faut ajouter que le malade était atteint d'une affection chronique des reins.

Weir, Wesley-Carpenter, Millard à leur tour observent plusieurs cas de mort présentant nettement le tableau clinique de l'urémie, morts survenues quelques jours après une anesthésie à l'éther.

Gerster (1) après de nombreuses observations chez les rénaux opérés les uns sous chloroforme les autres sous l'éther, conclut que le chloroforme est un anesthé-

1. Gerster. *Médical record*, 1887.

sique beaucoup moins dangereux dans le mal de Bright et les états morbides des reins que l'éther.

Wünderlich le premier, Eisendrath après lui, s'efforcent d'établir un parallèle clinique entre l'action sur le rein, du chloroforme et de l'éther. Ils arrivent à des conclusions comparables :

1° Une albuminurie existante est souvent aggravée à la suite de l'éthérisation ;

2° La cylindrurie apparaît plus rarement après éther qu'après chloroforme (chloroforme 34 °/₀, éther 24 °/₀) ;

3° Une cylindrurie déjà existante est augmentée également par l'éther et par le chloroforme.

Quant à l'albuminurie les deux auteurs sont en désaccord. Wünderlich prétend que l'éther la provoque dans 7 °/₀ des cas, le chloroforme dans 12 °/₀. Eisendrath au contraire trouve l'albuminurie plus fréquente après l'éther qu'après le chloroforme.

Babaci et Bebi avait d'ailleurs, deux ans avant, noté des résultats analogues. Après éthérisation en effet ils avaient noté l'albumine 27 fois sur 100 et 18 fois seulement après chloroformisation.

Quant à l'hypérazoturie, ce que nous avons dit pour le chloroforme peut être entièrement rapporté à l'éther.

Des travaux de Thomson, de Brixton et Levy, de Galeazzi et Grillo portent spécialement sur la perméabilité rénale à la suite de l'éthérisation et tendent à montrer que cette perméabilité est sensiblement diminuée, l'observation clinique enregistre d'ailleurs une sécrétion urinaire presque abolie le premier jour qui suit l'éthérisation.

Etude clinique.

L'expérimentation permet d'affirmer que l'éther provoque des lésions hépatiques et rénales chez les animaux. La clinique est moins affirmative. La littérature médicale est particulièrement pauvre en observations relatant l'intoxication par l'éther. Ce mode d'anesthésie est infiniment moins employé en France qu'à l'Étranger, le champ d'observation y est moins vaste. En Allemagne et particulièrement en Amérique nous trouvons quelques travaux relatifs aux éthérisations.

En 1887, Butter publie une statistique de 500 éthérisations. Une seule fois, écrit-il, l'albumine apparut dans les urines. Roux note quatre fois de l'albuminurie sur 115 cas. Fueter sur 150 cas ne l'observe pas une fois. Vaad l'observe quatre fois sur 118 cas. Barensfeld quatre fois sur 150 cas.

Cependant en 1886 Emmet a signalé un cas de mort par urémie à la suite d'éthérisation. Il faut ajouter que le malade était atteint d'une affection chronique des reins.

Weir, Wesley-Carpenter, Millard à leur tour observent plusieurs cas de mort présentant nettement le tableau clinique de l'urémie, morts survenues quelques jours après une anesthésie à l'éther.

Gerster (1) après de nombreuses observations chez les rénaux opérés les uns sous chloroforme les autres sous l'éther, conclut que le chloroforme est un anesthé-

1. Gerster. *Médical record*, 1887.

sique beaucoup moins dangereux dans le mal de Bright et les états morbides des reins que l'éther.

Wünderlich le premier, Eisendrath après lui, s'efforcent d'établir un parallèle clinique entre l'action sur le rein, du chloroforme et de l'éther. Ils arrivent à des conclusions comparables :

1° Une albuminurie existante est souvent aggravée à la suite de l'éthérisation ;

2° La cylindrurie apparaît plus rarement après éther qu'après chloroforme (chloroforme 34 °/₀, éther 24 °/₀) ;

3° Une cylindrurie déjà existante est augmentée également par l'éther et par le chloroforme.

Quant à l'albuminurie les deux auteurs sont en désaccord. Wünderlich prétend que l'éther la provoque dans 7 °/₀ des cas, le chloroforme dans 12 °/₀. Eisendrath au contraire trouve l'albuminurie plus fréquente après l'éther qu'après le chloroforme.

Babaci et Bebi avait d'ailleurs, deux ans avant, noté des résultats analogues. Après éthérisation en effet ils avaient noté l'albumine 27 fois sur 100 et 18 fois seulement après chloroformisation.

Quant à l'hypérazoturie, ce que nous avons dit pour le chloroforme peut être entièrement rapporté à l'éther.

Des travaux de Thomson, de Brixton et Levy, de Galeazzi et Grillo portent spécialement sur la perméabilité rénale à la suite de l'éthérisation et tendent à montrer que cette perméabilité est sensiblement diminuée, l'observation clinique enregistre d'ailleurs une sécrétion urinaire presque abolie le premier jour qui suit l'éthérisation.

CHAPITRE III

PATHOGÉNIE

Depuis Claude Bernard nous savons que les anesthésiques agissent sur le protoplasme cellulaire, sans distinction de règnes. Nous avons vu que les anesthésiques ne se bornent pas à influencer superficiellement les cellules les plus sensibles de notre organisme, les cellules nerveuses. L'anesthésique pénètre encore dans l'intimité cellulaire de tout notre être. Son action ne se borne pas à une simple influence fonctionnelle (expér. sur la leuco-activité) ; son action modifie les protoplasme, les désorganise (Dastre), comme nous avons pu le montrer déjà à propos de la destruction globulaire dans les ictères bénins. Cependant ces simples constatations ne suffisent pas à expliquer le mécanisme intimé de l'anesthésie. Si ce mécanisme, obscur *à priori*, trouve son explication, nous pourrons dès lors envisager le problème pathogénique des accidents post-anesthésiques.

Pour Hans-Meyer et Overton voici ce qui se produit. La cellule en dehors de ses constituants protéiques contient des substances dites *lipoïdes*. On entend par ce terme les substances solubles dans l'éther, chloroforme telles que graisses neutres, lécithine, cholestérine et

d'autres substances encore mal déterminées. Pour ces auteurs, toutes les substances solubles dans les lipoïdes (éther, chloroforme, etc.), ont une action anesthésique; leur action dépend de leur solubilité dans les graisses d'une part, dans l'eau d'autre part. Le rapport de la solubilité dans les graisses à la solubilité dans l'eau constitue ce qu'ils appellent le coefficient de partage. Ce coefficient varie dans le même sens que l'intensité d'action du narcotique (1). Autrement dit, de deux anesthésiques solubles dans les graisses par définition et dans l'eau, celui des deux qui présente la plus grande solubilité dans l'eau possédera l'action anesthésique la plus faible. Dès lors le mécanisme de l'anesthésie est le suivant : l'agent anesthésique du fait de sa solubilité dans les lipoïdes et réciproquement, est fixé par les lipoïdes des cellules. Les organes les plus riches en lipoïdes sont naturellement atteints les premiers et avec le maximum d'intensité. C'est le cas du système nerveux. L'anesthé-

1. A l'appui de cette affirmation ces auteurs apportent des précisions. Ils ont en effet étudié le coefficient de partage de l'éther, du chloroforme, des nitriles, des cétones, des amides, des carburés de la série aromatiques, phénols amides salicyliques, et benzoïques, monoacétine, alcool éthylique, hydrate de choral, acétone, sulfonal, trional, tétronal, alcool amylique tertiaire, diéthylamide valérique, salicylate de soude, etc. D'autre part plongeant des têtards dans de l'eau tenant en solution ces différentes substances ils déterminent ce qu'ils nomment la *concentration critique*, c'est-à-dire le minimum de la substance qui produit la narcose; or ils ont toujours vu pour une substance donnée la concentration critique présenter un rapport évident avec le coefficient de partage.

sie résulte du trouble de cette fixation, d'ordre purement *physique*, d'après cette théorie.

Moore et Roaf n'admettent pas cette conception de l'action des anesthésiques. Ils pensent qu'elle est due à une combinaison d'ordre physique ou chimique entre les anesthésiques et les matières protéiques de la cellule. Ils admettent que sous leur influence un changement se produit dans l'état physique des constituants inorganiques des tissus. Ce changement consisterait en une libération des sels minéraux capables de diffuser à travers une membrane de parchemin en plus grand nombre qu'avant l'action de ces agents. Ils ont observé ces résultats avec les globules sanguins, le cerveau, le foie, le rein.

Gréhant et Quinquaud, Pohl, et après eux Nicloux, après des dosages de chloroforme dans les tissus, trouvent que parmi eux le cerveau, le bulbe, la moelle sont ceux qui en renferment le plus. Les récentes recherches de ce dernier auteur donnent à penser que les graisses des centres nerveux doivent être un facteur important de la fixation de l'anesthésique, et jouer un rôle prépondérant dans le phénomène de l'anesthésie.

« Dans le cas particulier du chloroforme dont la solubilité dans l'eau, dit cet auteur, est négligeable vis-à-vis de la solubilité dans les graisses, il serait possible d'admettre que les matières grasses ou substances analogues sont les *seules* qui entrent en jeu pour sa fixation au cours de l'anesthésie. Dans ces conditions la quantité de chloroforme fixée par un tissu doit dépendre de la quantité de graisses qu'il renferme. »

A la suite d'expériences très précises et limitées au système nerveux, voici les résultats auxquels cet auteur arrive :

1° D'une façon générale, dans les centres nerveux, les différentes parties fixent d'autant plus de chloroforme, au cours de l'anesthésie, qu'ils sont plus riches en lipoïdes ;

2° Après une anesthésie prolongée amenant la mort de l'animal, si l'on considère une partie déterminée du système nerveux, sa teneur en chloroforme est toujours la même relativement à sa teneur en graisses (1). Au moment de la mort, et pour un organe donné, le rapport ainsi déterminé représente un point de saturation ;

3° Si après une anesthésie même prolongée l'animal en état de narcose est tué par section des gros vaisseaux, aucune des parties des centres nerveux n'a atteint sa saturation mortelle.

Ainsi en se fondant sur les expériences et les conclusions de Hans-Meyer et Overton, de Nicloux, de Moore et Roaf on peut conclure qu'il y a une relation certaine entre la fixation du chloroforme par les lipoïdes du système nerveux, et l'anesthésie.

En retenant l'affinité toute spéciale de l'éther et surtout du chloroforme pour les lipoïdes, observons ce qui se passe après une anesthésie normale : les urines nous donnent pour ainsi dire le bilan de la situation ;

1. C'est ainsi qu'au moment de la mort, le bulbe et le cervelet renferment toujours 0 gr. 30 à 0 gr. 40 de chloroforme pour 100 grammes de lipoïdes ; le cerveau, la substance grise et blanche de 0 gr. 40 à 0 gr. 45.

nous y trouvons de l'urobiline (Gianassa), la quantité d'azote est augmentée, ainsi que celle des chlorures et des phosphates ; la proportion de l'urée et des sulfo-conjugués est diminuée ; très fréquemment enfin on trouve de l'albumine : les constatations prouvent, d'une part, que les déchets de l'organisme, sont augmentés et que d'autre part à les éliminer le foie et le rein, manifesteront leur fatigue par une ébauche de désordre fonctionnel ; les urines en nous apportant ces divers éléments pathologiques témoignent du cercle vicieux, qui pèse sur l'organisme : surcroît de déchets, surcroît de fatigue pour les organes d'élimination.

Il reste cependant à déterminer pourquoi l'intoxication par le chloroforme plus rarement par l'éther, s'exagère chez certains sujets au point d'entraîner la mort.

Nous savons que les expériences faites sur l'animal et les constatations nécropsiques chez l'homme démontrent que le chloroforme a une action élective sur le foie.

Or en Angleterre une pathogénie très spéciale est proposée pour expliquer les accidents hépatiques post-anesthésiques. Pour Cuthrie, Beesley, etc. (1), certains foies, dont le fonctionnement serait anormal, présenteraient un excès de graisse. Sous l'influence de l'anesthésie une oxydation insuffisante de ces graisses aboutirait à la formation d'acides tels que l'acide oxybutirique, l'acide diacétique, précurseurs de l'acétone. La mort pourrait ainsi se produire par intoxication aiguë due aux acides gras.

1. *The medical annual*, 1909 ; *Revue générale*.

Pour qu'il y ait intoxication chloroformique nous voulons bien admettre en effet que le foie soit anormal, au moment de l'anesthésie.

Quant à la théorie de l'intoxication acide, elle cherche à nous expliquer le mécanisme de la mort et non le mécanisme de la lésion. En un mot elle substitue l'intoxication acide à l'intoxication chloroformique, c'est-à-dire quelle élude la difficulté.

Tout en effet tend à prouver que le chloroforme n'agit pas seulement comme un anesthésique quelconque mais qu'il doit avoir et qu'il a par ses affinités spéciales une action directe sur le foie. Nous connaissons son affinité pour les lipoïdes, voyons comment ce fait bien établi peut servir à éclairer notre pathogénie.

Actuellement il est admis que le foie est le défenseur de l'économie entre les intoxications et les infections, mais, quels sont parmi les nombreux produits sécrétés par le foie ceux qui possèdent ce rôle antitoxique ?

Phisalix a démontré, que la cholestérine considérée jusqu'alors comme un produit excrémentitiel, neutralisait l'action toxique du venin de cobra. Après lui Vincent du Val-de-Grâce arriva à neutraliser par la cholestérine la toxine du tétanos. Depuis eux, Bérard et Lemoine ont montré que le pouvoir de la cholestérine est beaucoup moins considérable que celui d'autres substances associées à elle dans la bile et dans le foie. Ces substances sont l'oxy-cholestérine, l'éther-oxyde de la cholestérine, les lipoïdes biliaires.

Toutes ces substances antitoxiques sont solubles dans les corps gras. Elles entrent dans la constitution

des substances *lipoïdes*. Ces *lipoïdes* se trouvent ainsi formées d'une partie grasse, qui sert de véhicule, et d'une partie complexe, les antitoxines. Les lipoïdes ont la propriété de se dissoudre dans l'éther, la benzine, le chloroforme.

Des expériences nombreuses ont montré le rôle antitoxique des lipoïdes (1) (Fermi, Raubitschek, Russ) les lipoïdes se diffusent dans l'organisme et vont se déposer là où ils sont nécessaires. Bérard et Lemoine ont dosé dans tous les organes la quantité de lipoïdes qu'ils renferment. Ils sont arrivés à cette conclusion que ce sont les organes les plus exposés aux atteintes des agents infectieux ou toxiques qui contiennent la plus grande quantité de lipoïdes, le foie naturellement, les centres nerveux, les globules sanguins les poumons, la prostate. Par contre les os et la moelle osseuse, profondément situés et à l'abri, n'en contiennent guère. A son tour Hugo Pribram a observé que les globules rouges possèdent dans leur couche périphérique des substances lipoïdes qui assurent leur résistance contre l'action destructive de divers produits tels que la saponine. De même le rôle phagocytaire des globules blancs est singulièrement favorisé par la présence

1. C'est ainsi que la pyocyanose (filtration de culture du bacille pyocyanique) mise en contact avec des cultures microbiennes, en arrête le développement. La pyocyanose renferme en effet des lipoïdes; si on l'en débarrasse, elle n'a plus d'action sur les cultures. Inversement si on fait agir les lipoïdes seuls, les cultures sont arrêtées dans leur évolution.

dans leur protoplasme de lipoïdes antitoxiques, grâce à eux ils arrivent sans doute à détruire les agents pathogènes.

Or l'on sait que les organes touchés par une infection ou une intoxication, sont fréquemment le siège d'une accumulation de graisse. On a considéré jusqu'à présent ce phénomène comme le résultat de la dégénérescence cellulaire.

D'après ce que nous avons dit on peut admettre que cette accumulation de graisse est un apport de substances lipoïdes destinées à la défense de l'organe malade. Ce véritable transfert de graisses a été décelé dans le sang au cours de travaux récents (Lebedeff, Rosenfeld, Leick, Winkler). C'est ainsi que le foie se charge de graisse au cours des intoxications, pour Lemoine et tous ces auteurs, il faut considérer cette accumulation de matières grasses comme destinée à former des lipoïdes, et à servir de vecteur aux substances anti-toxiques, le foie étant, d'ailleurs, le centre de la défense, puisque c'est lui qui élabore les anti-toxines, dont cette défense a besoin.

Dès lors, connaissant la fonction élaboratrice du foie, pour les lipoïdes anti-toxiques, ne pouvons-nous pas expliquer l'action élective du chloroforme sur le foie, prouvée par tant de faits expérimentaux et cliniques ? Cette action élective sur le foie s'expliquerait par ce fait, que le chloroforme présente une affinité toute spéciale pour les lipoïdes ; nous l'avons mise en évidence.

C'est ainsi que le chloroforme, dans certains cas dif-

ficiles à préciser, ne se comporterait plus à l'égard de la cellule hépatique comme un toxique quelconque; il agirait spécialement sur les cellules hépatiques chargées de secréter ces lipoïdes. Que cette action soit simplement physique ou bien même chimique, il est possible d'admettre qu'elle soit suffisante à provoquer les altérations histologiques que nous avons décrites. La fonction antitoxique du foie entre autres fonctions semblerait, à coup sûr, des plus compromises; dès lors l'on peut sans peine s'imaginer l'organisme tout entier sans défense, la source des antitoxiques étant tarie (1).

Il existe cependant un point très obscur dans cette pathogénie on peut admettre qu'à l'état normal le chloroforme se fixe sur les lipoïdes sans provoquer d'accidents; d'où vient que dans certains cas il puisse dans le foie jeter un désarroi complet? Faut-il admettre que dans certains cas sa fixation sur les lipoïdes ne reste pas d'ordre purement physique, mais qu'une véritable combinaison chimique se produit et que dès lors l'équilibre protoplasmique de la cellule hépatique étant rompu, on assiste à la ruine organique et fonctionnelle de la glande? Cette hypothèse est admissible, mais à supposer que les choses se passent ainsi, il resterait encore à établir les conditions qui favorisent la production de ces phé-

1. Dans une certaine mesure cette pathogénie pourrait nous expliquer la plus grande fréquence des intoxications hépatiques par le chloroforme que par l'éther; ce dernier produit de par sa plus grande solubilité dans l'eau présente une action anesthésique moins considérable, c'est-à-dire une moins grande affinité pour les lipoïdes, d'après les théories ci-dessus énoncées.

nomènes ; en un mot pourquoi tel foie et non pas tel autre, sera une proie facile pour le chloroforme. Il est encore impossible aujourd'hui de donner à cette question une réponse satisfaisante ; il faut nous borner à l'étude des faits et accepter, sans pouvoir encore les expliquer, les notions étiologiques que l'observation nous livre.

CHAPITRE IV

ÉTIOLOGIE ET PROPHYLAXIE

L'observation clinique peut s'étendre actuellement à 50 cas environ. Ne retenant que les observations dans lesquelles sont notés l'âge de malade, la durée de l'anesthésie, le mode d'anesthésie, la quantité d'anesthésique employée, le nombre des anesthésies supportées par le patient, l'état antérieur de ses organes, nous pouvons dans quelque mesure réunir un certain nombre de conditions capables de favoriser l'éclosion des accidents toxiques.

L'*âge*. Les jeunes sujets sont de beaucoup les plus frappés. Dans plus de la moitié des cas, les intoxications se sont produites chez des malades n'ayant pas atteint 30 ans ; parmi ceux-ci, ce sont les sujets au-dessous de 15 ans qui, de beaucoup, sont le plus souvent touchés.

Telfort et Falconer admettent que le foie des enfants et plus vulnérable aux actions toxiques et spécialement à celui du chloroforme.

La durée de l'anesthésie et la quantité d'anesthésique employée entrent en jeu certainement ; dans les observations, elles ont été notées, l'on remarque que les ac-

cidents succèdent le plus souvent à des anesthésies difficiles, au cours desquelles le malade a dû absorber des doses importantes de chloroforme. Mais nous devons signaler également, les cas très intéressants, où pour un simple examen sous chloroforme, ayant duré en tout quelques minutes l'ictère grave est apparu.

On peut donc dire que les accidents ne dépendent pas d'une façon absolue de la dose de toxique employé. La même remarque est encore juste en ce qui touche le mode d'administration chloroformique. Le mélange titré d'air et de vapeurs anesthésiques (appareil de Roth-Drœger) ne met pas à l'abri des accidents post-opératoires. Deux observations au moins relatent l'emploi de cet appareil pour des cas chirurgicaux très simples (hernie étranglée, suture rotulienne), qui malgré cela furent suivis d'intoxication mortelle.

Les anesthésies répétées semblent avoir dans la genèse de ces accidents, une importance notable. Nous avons rapporté deux cas où les accidents apparurent nettement après la deuxième chloroformisation, la première ayant eu lieu dans des conditions excellentes, quinze jours auparavant.

L'état antérieur des organes semble, par contre, jouer un rôle prédominant. De l'observation clinique de M. Quénu, il ressort, que chez les ictériques opérés pour lithiase ou tout autre affection, l'ictère et les accidents d'intoxication biliaire s'accentuent dans les deux jours qui suivent l'acte opératoire.

Cet auteur a montré d'autre part combien sont graves les opérations pour cancers biliaires et quelle part il

faut réserver, dans le pronostic, à l'administration du chloroforme. Une observation que nous rapportons, est à ce point de vue très caractéristique. D'autres affections intéressant le foie ou le rein ont été notées par les observateurs, l'alcoolisme (Lecène, Gurcel, Goullioud, Foa) avec cirrhose au début, les coliques hépatiques, le carcinome du rein.

Vittorio Brun, frappé de la fréquence des accidents chez les jeunes sujets, a étudié quelles pouvaient être les conditions qui, chez eux, semblaient favoriser l'éclosion des accidents. Les plus fréquentes, à son sens, sont le rachitisme, la tuberculose, les parasites intestinaux, l'anémie. En résumant les cas de la littérature et les siens, il conclut que presque toujours il existe une circonstance suffisante à elle seule, pour expliquer les effets graves et mortels survenant même avec des quantités très faibles de chloroforme (1 cmc.). Celui-ci agit sur un organisme en insuffisance fonctionnelle évidente ou latente, et quand l'autopsie ne démontre pas de lésions antécédentes, il faut admettre l'existence d'une infériorité fonctionnelle héréditaire.

En dehors des cas d'intoxication mortelle, nous avons déjà eu l'occasion de montrer à quel point les rénaux avaient à souffrir de l'administration du chloroforme et de l'éther. Nous savons déjà que chez les malades présentant de l'albumine, cette albumine est toujours augmentée, l'albuminurie transitoire est fréquemment provoquée; en outre, les lésions rénales qui sont ainsi créées, peuvent devenir l'amorce delésions chroniques, qui évolueront ultérieurement.

Ainsi nous pouvons conclure en manière de *prophylaxie* que l'anesthésie générale ne doit être administrée, et encore sous toutes réserves, qu'à des sujets indemnes de tares héréditaires ou acquises, frappant en particulier le foie ou le rein ; une analyse complète des urines, établissant par ses résultats le jeu fonctionnel des organes, est une précaution nécessaire avant toute tentative d'anesthésie générale. En outre il est de toute prudence de rejeter l'anesthésie générale chez les enfants de moins d'un an.

DEUXIEME PARTIE

DES AUTRES MODES D'ANESTHÉSIE

En étudiant les accidents toxiques et tardifs dus à l'anesthésie générale, nous avons passé sous silence l'anesthésie au chlorure d'éthyle. En effet les observations expérimentales et cliniques sont d'accord pour admettre que ce dernier produit est inoffensif ; si l'on s'en tient à une administration prudente, on n'observe rarement d'accidents immédiats et jamais d'accidents tardifs.

Dans ces dernières années l'anesthésie lombaire, et surtout l'anesthésie locale, ont réalisé des progrès considérables. Il est intéressant de se demander, si à l'instar de l'anesthésie générale, ces divers modes d'anesthésie sont capables de provoquer des intoxications post-opératoires.

Anesthésie lombaire

C'est à la cocaïne que les chirurgiens eurent d'abord recours.

Dès 1899. M. Tuffier, en France, obtint une anesthésie

étendue par injection de cocaïne dans le sac médullaire Cadol, Kendirdjy en firent le sujet de leur thèse. Bientôt cependant des accidents assez sérieux vinrent jeter le discrédit sur la méthode. En dehors des accidents immédiats, on eut à observer quelques vomissements, de la céphalalgie, de la raideur de la nuque, du ralentissement du pouls, un peu d'élévation thermique, de la rétention d'urine ou du relâchement du sphincter vésical ou anal, des paraplégies passagères. Guinard, Ravaut et Aubourg, montrèrent que ces accidents étaient dus à l'irritation méningée, et qu'à la suite de l'injection rachidienne il se produisait dans le liquide céphalo-rachidien une véritable *pluie leucocytaire*. Ils proposèrent de diluer la solution dans le liquide céphalo-rachidien du malade. Cette modification n'apporta qu'une atténuation insignifiante aux accidents parfois mortels (Kendirdjy). La cocaïne fut abandonnée. Bier proposa la tropacocaïne, mais ayant observé de violentes céphalalgies, il l'abandonna bientôt.

C'est à M. Chaput que revint le mérite d'avoir employé la stovaïne en injections arachnoïdiennes. Grâce à ce nouveau produit la méthode s'est améliorée et les accidents de toxicité consécutive sont devenus moins fréquents.

Dans ses statistiques portant sur des milliers d'anesthésies M. Chaput ne signale comme accidents consécutifs que les vomissements et la céphalée. La céphalée d'ailleurs est évitée, si l'on a soin d'évacuer, avant l'injection, quelques centimètres cubes de liquide céphalo-rachidien.

Cet auteur dont l'expérience en la matière est considérable, constate toujours l'intégrité du foie et des reins et n'observe pas d'albuminurie post-opératoire. Schwarz cependant a trouvé de l'albuminurie dans les urines après une injection de 4 centigrammes de stovaïne.

Nassetti (*Clinica Chir.*, 1909) après avoir rappelé les recherches de Kendirdjy, de Schwartz, de Chaput, de Czermak étudie 67 cas observés dans la clinique du professeur Ruggi. Ses conclusions à propos des troubles rénaux sont les suivantes : dans 5 % des cas on observe une légère albuminurie accompagnée de cylindrurie. Ces troubles rénaux durent généralement une semaine. Ils sont plus accentués et plus fréquents si l'on recourt au chloroforme après échec de la rachistovaïnisation.

Pautrier et Simon ont observé un cas de zona. La paralysie des membres inférieurs aurait été constatée par divers chirurgiens (Trautenroth, Hildebraudt, Lang, Kœnig).

Guinard a signalé un accident analogue, ayant débuté trois mois après l'opération. La parésie devint progressive et le malade mourut très rapidement. D'autres paralysies toutes passagères du reste, ont été rapportées, paralysies des muscles de l'épaule (Le Dentu), des quatre membres (Reynier), du nerf moteur oculaire externe (en tout 7 cas rapportés par Chaput, Lœser, Scholer, Feilchenfield, Vossius, Caron, Rochard).

A côté de ces accidents légers pour la plupart, il faut noter quelques cas malheureux suivis de mort. Ces cas au nombre de 8 sont signalés par Hildebrandt, Sonnenberg, Dertz, Freund, Chaput et Guinard. Il faut ce-

pendant ajouter que les cas de Dertz et Freund ont trait à des sujets très âgés, 72 ans et 73 ans, que le malade de Chaput était un pleurétique fébricitant, celui de Sonnenberg avait été opéré en pleine septicémie. Les cas de Guinard sont curieux, la mort survenant dans l'un, trois mois après l'anesthésie par paralysie ascendante, dans l'autre la mort survenant subitement au bout de trois semaines. Le cas d'Hildebrandt reste sans explication et la stovaïne peut être ici incriminée exclusivement.

Les différent accidents observés à la suite de la rachi-anesthésie ont provoqué un certain nombre d'études expérimentales. Des expériences pratiquées sur des animaux ont montré que la rachi-anesthésie provoquait des altérations nerveuses accusées, surtout à la mœlle lombaire, mais qui se prolongeaient en s'atténuant jusqu'au bulbe (tuméfaction, trouble des cellules, ganglionnaires des cornes postérieures et des racines). Ces lésions témoignent d'une action tardive du poison.

Cette action peut être expliquée, car la résorption des toxiques injectés se fait très lentement : il faut douze heures pour que le liquide céphalo-rachidien s'en débarrasse, la novocaïne demande dix-huit heures avant d'être totalement éliminée. Ces chiffres représentent une moyenne, l'on a fréquemment trouvé ces produits dans l'urine quarante-huit heures après leur injection.

Ainsi diverses expériences montrent que l'anesthésie lombaire n'est pas sans danger pour l'organisme. A côté des bons résultats publiés par quelques chirurgiens français, vous devons mettre en parallèle les résultats de M. Kœrte de Berlin (Hôpital Urbain).

Sur 180 rachi-anesthésies faites dans son service avec l'alypine, la novocaïne et la tropacocaïne, il obtint 164 bons résultats, 8 cas de collapsus grave, 1 cas de mort. M. Brentano du même hôpital relève, sur 99 anesthésies, de 2 cas de collapsus grave, 1 cas de mort.

Enfin Strauss publie la statistique suivante, qui peut nous donner en résumé un aperçu intéressant de la question.

Anesthésique	Nombre de cas	Morts	Colapsus grave	Paralysie du moteur oculaire extérieur
Cocaïne.....	6.875	25	54	»
Tropacocaïne.....	7 059	10	12	2
Storaïne.....	5.636	7	16	24
Eucaïne.....	817	1	»	»
Norocaïne.....	947	3	10	6

Nous pouvons en conclure que si l'anesthésie lombaire a compté quelques brillants succès elle ne réalise pas un mode parfait d'anesthésie ; ses méfaits sont nombreux et son emploi est aussi dangereux que celui des anesthésiques généraux.

Anesthésie locale

Après le Congrès de Heidelberg (1884) et le rapport qu'y fit Kœller sur la cocaïne, ce produit fut introduit

en France par Terrier. La cocaïne injectée sous la peau au moyen d'une seringue de Pravaz donna une analgésie suffisante pour pratiquer quelques opérations. On ne connaissait pas encore la toxicité du produit: des désastres s'ensuivirent.

Vers la fin de l'année 1886, M. le professeur Reclus commença une série d'expériences qui, en quelques années, le conduisirent à édifier une méthode scientifique d'anesthésie par la cocaïne (1).

La cocaïne possède sans doute un pouvoir anesthésique puissant, elle est malheureusement très toxique. Injectée au delà de certaines doses, elle produit des phénomènes d'empoisonnement et peut entraîner la mort.

Le premier cas de mort se produisit en Russie. Un médecin russe, Kolomnine avait injecté à une malade une dose considérable : 30 grammes d'une solution à 5 °/₀, soit 1 gr. 50 de l'alcaloïde. Au bout de trois quarts d'heure la malade perdit connaissance, puis fut prise de violentes convulsions, auxquelles succéda une syncope mortelle.

Chez un autre sujet qui avait absorbé une dose analogue, les accidents débutèrent au bout de quinze minutes : constriction du pharynx, nausées sans vomissements, troubles de la vue, dilatation des pupilles, cyanose, pouls filiforme, convulsions et syncope. La mort survint en trente minutes. L'autopsie montra une légère surcharge graisseuse du cœur, et une congestion

1. Professeur Reclus. *La cocaïne en chirurgie* (1895) ; *L'Anesthésie localisée par la cocaïne* (1903).

généralisée aux méninges, à l'encéphale, aux viscères. M. Reclus admet que pour être à l'abri de tout accident, il ne faut jamais dépasser une dose de 0 gr. 20 de cocaïne, et encore on ne pourra atteindre ce maximum qu'avec une solution à 1 pour 200, solution moins toxique qu'une solution plus concentrée (1). Dans les 60 cas de mort imputables à la cocaïne, et analysés par M. Reclus, la quantité de l'alcaloïde injectée en une fois avait été de :

0 gr. 40	en solution à	2 °/₀
0 gr. 60	—	5 °/₀
0 gr. 80	—	20 °/₀
1 gr.	—	5 °/₀
1 gr. 50	—	5 °/₀

Ces doses étaient excessives, et comme quantité de cocaïne et comme concentration de la solution.

A côté de la cocaïne, un grand nombre d'autres anesthésiques vinrent se ranger. Pour ne rappeler ici que leur toxicité, voyons tout de suite les résultats obtenus par MM. Piquand et Dreyfus, sur les lapins.

En pratiquant des injections intra-veineuses avec des solutions à 1 pour 200 (2), ils ont obtenus les résultats suivants :

1. MM. Piquand et Dreyfus ont montré, conformément à cette théorie, qu'un lapin ne présente aucun trouble après injection sous-cutanée de 10 centigrammes de cocaïne à 1 pour 200, et présente des accidents d'intoxication si on injecte la *même* dose en solution à 10 °/₀.

2. Ces injections sont faites dans l'oreille du lapin à l'aide de l'appareil de Roger réglé pour laisser passer 15 centimètres cubes de liquide à la minute.

Anesthésique	Dose toxique, pour 1 kilogr. d'animal
Alypine	1 centig. 7
Cocaïne	1 centig. 8
Eucaïne B	1 centig. 9
Tropacocaïne	2 centig.
Stovaïne	3 centig.
Novocaïne-adrénaline	4 centig. 6
Novocaïne	6 centig. 3

On peut conclure que l'alypine, la cocaïne, l'eucaïne B et la tropacocaïne possèdent une toxicité égale.

La stovaïne est deux fois moins toxique que la cocaïne.

La novocaïne est deux fois moins toxique que la stovaïne, quatre fois moins que la cocaïne.

La novocaïne-adrénaline qui paraît ainsi plus toxique que la novocaïne seule, ne l'est point pratiquement.

Injectée dans les tissus, l'adrénaline produit une vasoconstriction qui diminue ainsi la rapidité d'absorption, de par cela même sa toxicité.

Tous ces produits, introduits dans la pratique n'ont pas tous eu la même fortune.

L'eucaïne B fut rapidement abandonnée, car aussi toxique que la cocaïne, elle est moins anesthésique et plus irritante. Il en fut exactement de même pour l'alypine.

La stovaïne présente sur la cocaïne un grand avantage, elle est deux fois moins toxique ; cependant les injections en sont douloureuses, et l'anesthésie est moins complète qu'avec la cocaïne. La tropacocaïne est un produit analogue.

La novocaïne et surtout la novocaïne-adrénaline ont permis d'abandonner la cocaïne, grâce à leur toxicité extrêmement faible, et à leur pouvoir très voisin de celui de la cocaïne. Cette toxicité très faible permet d'injecter des doses considérables de ce produit, et grâce à lui, des opérations très complexes ont pu être entreprises. La solution qui a donné les meilleurs résultats et qui est adoptée par M. Reclus est la suivante :

Sérum physiologique.	100 gr.
Novocaïne	0, 50
Andrénaline à 1/1.000	25 gouttes.

En se servant de la seringue de M. Reclus qui contient 2 centimètres cubes, chaque seringue renferme 1 centimètre de novocaïne et une demi-goutte d'adrénaline au 1/1000. Il suffit de compter les seringues pour savoir la quantité d'alcaloïde employée.

Nous savons que la dose limite de la cocaïne est de 0 gr. 15. On peut donc injecter quatre fois plus de novocaïne, soit 60 seringues de novocaïne.

C'est là une quantité que l'on a rarement l'occasion d'atteindre. Dans un cas d'hernie avec hydrocèle, M. Piquaud injecta 38 seringues, dans un cas d'extirpation de varices étendues, il alla jusqu'à 44 seringues, et toujours sans aucun inconvénient. M. Chaput pour une ablation de cancer du sein a pu injecter sans aucun trouble, 70 seringues soit 140 centimètres cubes de novocaïne-adrénaline à 1 pour 200.

Dans des milliers de cas, observés dans le service de

M. le professeur Reclus, jamais on a eu à relever le moindre accident. Grâce à la novocaïne, les limites primitives de l'anesthésie locale on pu être reculées ; les opérations les plus longues et les plus délicates sont maintenant entreprises avec succès, sous le couvert de cette anesthésie.

L'anesthésie locale a fait un grand nombre d'adeptes tant en France qu'à l'Étranger. Aucun accident toxique dû à la méthode n'a été relaté. Bien au contraire, les auteurs qui l'emploient s'accordent à en proclamer l'excellence. Rappelons les conclusions de M. Schiassi au récent congrès italien de chirurgie : « L'anesthésie locale est toujours indiquée, à l'exception des cas dans lesquels les exigences spéciales de technique opératoire ou certaines conditions du malade imposent au chirurgien de recourir à la narcose, laquelle ne constitue pas en chirurgie un aide d'élection, mais de nécessité (1). »

1. M. Marangoni a fait, depuis juin 1911, à l'hôpital civil de Padoue, environ 200 opérations à l'anesthésie locale (méthode du professeur Reclus). Ces opérations portaient sur les cas suivants : 80 cures radicales de hernies inguinales, 19 hernies doubles, 9 hernies étranglées, 15 orchidectomies, 2 laparotomies, 2 néphrectomies, 9 varicocèles, 7 ablations de varices, etc... A cette statistique on peut ajouter 80 cas de la pratique de Ménéghetti, dont 34 cures radicales de hernie. Il n'y a jamais eu d'accident, ni pendant ni après l'acte opératoire. Jamais l'opération n'a nécessité l'emploi de plus de 50 centimètres cubes de solution.

TROISIÈME PARTIE

OBSERVATIONS

Nous avons choisi parmi les nombreuses observations d'ictère grave post-chloroformique celles qui nous semblaient être typiques. On remarquera à propos de chacunes d'elles, la bénignité de l'acte opératoire, opposée à la gravité des accidents post-anesthésiques. Nous avons eu l'occasion, précédemment, de discuter l'étiologie de ces accidents. Rappelons les quelques facteurs étiologiques énoncés plus haut : age jeune, durée excessive de l'anesthésie, emploi d'une quantité excessive d'anesthésique, anesthésies répétées, état défectueux des organes. Nous verrons dans les observations suivantes, l'un au moins de ces facteurs étiologiques jouer un rôle prédominant. Nous avons rapporté tout d'abord le cas de Marfan, qui à la valeur d'une expérience.

Observation I

Marfan. — Empoisonnement par ingestion de 60 grammes de chloroforme. Gastro-entérite ulcéreuse. Symptômes d'ictère grave. Guérison.

A. M..., âgé de 49 ans, caissier, avale le 7 janvier 1891, à 8 heures et demie du matin, 60 grammes de chloroforme pur. Il ressent aussitôt après une douleur très vive à l'épigastre, puis,

s'endort d'un sommeil profond et ne se réveille qu'à 9 heures du soir. Au réveil, la douleur est beaucoup plus vive, dans la nuit il est pris de vomissements de sang pur.

Le 8 janvier. — Le malade éprouve toujours une douleur atroce au creux épigastrique. Il essaye de manger, les aliments sont vomis mélangés à du sang.

Le 9 janvier. — Aux vomissements alimentaires et sanglants se joint de la diarrhée aqueuse, blanchâtre, acholique, sanglante. Les urines se suppriment.

Cette situation se prolonge jusqu'au 11 janvier, avec une tendance invincible au sommeil; chaque fois le malade est réveillé par la douleur épigastrique.

Le 12 janvier. — Le malade entre à l'hôpital Necker dans le service du professeur Peter. Ce qui frappe c'est la *teinte subictérique* des téguments. Le malade n'éprouve nullement le besoin de manger. Le ventre est ballonné et douloureux, surtout à l'épigastre et à l'hypocondre droit. *Le foie est énorme*, son bord tranchant descend au voisinage de l'ombilic; sur la peau de l'abdomen on distingue un réseau veineux très marqué surtout à droite. La rate est augmentée de volume. Les selles sont décolorées, blanchâtres, demi-molles et mêlées de sang noir. Le pouls est petit à 68, la température est normale. Le malade est soumis au régime lacté.

Le 13 janvier. — La malade a plusieurs vomissements de lait caillé, mélangé à du sang noir. Les matières fécales sont décolorées et mêlées de sang rouge. L'ictère est plus prononcé, la douleur épigastrique est moins vive.

Le malade, qui n'a pas uriné depuis trois ours, excrète 500 grammes d'urines contenant 60 centigrammes d'albumine et des pigments biliaires.

Le 14 janvier. — Deux épistaxis. Le foie a encore augmenté de volume. 400 grammes d'urines ictériques et albumineuses.

Le 15 janvier. — Mêmes symptômes. Aspect typhique. 300 grammes d'urines.

Le 16 janvier. — Les vomissements réapparaissent, mêlés de sang. Deux épistaxis. Matières fécales acholiques, langue sèche, ventre ballonné, malade très abattu mais gardant sa pleine conscience. 300 grammes d'urines.

Le 17 janvier. — Même état. Le foie diminue. 200 grammes d'urines.

Le 18 janvier. — L'état général est meilleur. L'ictère diminue. Le malade ne vomit plus. Un litre d'urines sans albumine.

Le 19 janvier. — Le foie diminue. Le malade rend 800 grammes d'urines. Il a une selle consistante et légèrement colorée.

Les jours suivants l'ictère disparaît, le foie diminue encore, le 27 janvier il est redevenu normal. Les urines augmentent progressivement jusqu'à 1.300 grammes. *Il n'y a pas eu de polyurie critique.* L'appétit est revenu. La gastralgie a disparu. Le malade quitte le service au début de février, Il a été revu plus tard, son état général est bon. A noter qu'a aucun moment de la maladie le sujet n'a présenté de troubles des voies respiratoires.

Observation II

QUÉNU. — *Bulletin médical.*

Jeune homme de *20 ans*, portant au bras gauche un ostéome du brachial antérieur. Opération le 31 mars 1909. Conditions parfaites d'asepsie.

Durée de la chloroformisation : une heure et demie avec l'ap-

pareil de Ricard. Quantité de chloroforme employé : 60 grammes (échantillon analysé par M. Lantenois et reconnu absolument pur).

Premier jour. — Bon, le soir température de 36°9.

Deuxième jour. — Aucune douleur dans le bras. État local parfait, néanmoins teinte subictérique des conjonctives, température 37°5, le soir 38°4. Lavement suivi de selle normale.

Troisième jour. — Ictère net, température 37°5. État local parfait. Le soir 38°2. Lavement suivi de selle normale.

Quatrième jour. — Température 36°6. Aucune douleur locale, température 36°6. Traits tirés, ictère persistant, le malade vomit son lait.

La quantité des urines en vingt-quatre heures est de 500 grammes, elles renferment des pigments biliaires de l'urobiline, 1 gr. 20 d'albumine par litre, et 22 grammes d'urée pour les vingt-quatre heures.

Le soir, température à 37°4. Vomissements répétés.

Cinquième jour. — La scène a changé : pendant la nuit, jusqu'à 1 heure, agitation extrême. État comateux le matin. Le malade urine sous lui. Pupilles dilatées. L'agitation reparaît. Température 39°3 à 9 heures du matin. Pouls petit, à 150. Hoquet. Nystagmus, respiration rapide. Le pansement défait, on n'observe rien d'anormal. Le diagnostic d'ictère grave est porté. Le foie garde ses dimensions, la rate est perceptible. A 2 heures, coma complet. A 3 heures, Cheyne Stokes, mort à 11 heures du soir. L'autopsie n'a pas été possible.

Observation III

AUBURTIN-TUFFIER. — Guérison.

Femme de *35 ans*, opérée *une première fois* le 27 octobre 1904 par M. Tuffier pour une double salpingite (Procédé conservateur). Les ovaires sont respectés ainsi que l'utérus. Extirpation de l'appendice. Pas de drainage. Suites opératoires normales. La malade sort guérie le 20 novembre.

Le 12 mai, la même malade entre de nouveau à l'hôpital souffrant du ventre. Le 18 mai, *nouvelle laparotomie*, *nouvelle chloroformisation*. Le grand et le petit bassin sont libres d'adhérences. L'ovaire gauche est plus gros que le droit, il est atteint d'ovarite scléro-kystique. On fait une hystérectomie totale. Pas de drainage.

Le *deuxième jour* de l'opération, l'état est satisfaisant. Le pouls est à 96, il n'y a pas de température.

Le *troisième jour*, la journée est bonne jusqu'au soir : à ce moment la malade est prise de vomissements bilieux, fréquents. Le pouls est à 100, la température à 37°.

Le *quatrième jour*, vomissements très fréquents, marc de café. Le soir ces vomissements deviennent incessants. La malade est agitée, anxieuse, avec un pouls à 130, et une température à 37°. Le ventre est souple et non douloureux. Haleine chloroformique.

Le *cinquième jour*, mêmes vomissements. Subictère conjonctival. Foie débordant les fausses côtes et douloureux. Langue sèche, pouls à 136. Température à 37°. Les urines des vingt-quatre heures sont rares, 600 grammes, sans albumine. *L'ensemencement du sang reste stérile.*

Le *sixième jour*, l'ictère se généralise, même odeur de l'haleine. Même absence d'albumine. Même état général.

Le *septième jour*, amélioration. Suppression des vomissements, du délire. Pouls à 90. Subictère.

Les jours suivants, amélioration progressive, les forces reviennent ; quinze jours après, la malade sort de l'hôpital. Son état général est encore médiocre. Le mois d'août suivant atteinte généralisée de purpura. La malade est restée faible, sans signe d'insuffisance hépatique, sans trace de maladie organique.

Observation IV

BASTIANELLI. — Guérison.

Un jeune homme de *18 ans* atteint de tuberculose du genou droit est opéré d'une résection de l'articulation par l'auteur lui-même, la durée de l'opération est de deux heures.

Le soir le pouls est bon, la température à 38°.

Le deuxième jour. — Vomissements. Pouls rapide. *Ictère injonctival*, température à 37°.

Le troisième jour. — Les vomissements augmentent ainsi que l'ictère. Pas de fièvre, mais état d'abattement.

Le quatrième jour. — Pouls 104, température 36°. Vomissements incessants. Ictère persistant Même abattement.

Le cinquième jour. — Même état, mais le pouls s'améliore.

Le sixième jour. — Le malade est moins abattu, il vomit moins.

Le septième jour. — Les accidents s'amendent jusqu'au onzième jour où le malade est tout à fait rétabli.

Observation V

Lecène. — Hôpital Cochin.

Homme, 53 ans, charretier, éthylique avéré.

Cet homme présente une fracture de jambe vicieusement consolidée à droite. Cette fracture date de six mois.

Le 23 octobre 1900 le Dr Launay pratique une opération sous chloroforme.

Petite incision au-dessus du foyer de fracture. Section du tibia au ciseau. Redressement de la jambe en rectitude. Pose d'un appareil plâtré.

Opération très facile. Durée de la narcose : vingt minutes. Mais anesthésie difficile, on est obligé d'user *100 centimètres cubes de chloroforme.*

Premier jour. — Bon état, température à 37°. Pouls à 80.

Deuxième jour. — Température du matin 37°5, pouls à 80. Le soir la température monte à 39°, le pouls est à 120.

On note un *ictère* bien marqué aux conjonctives.

Les urines contiennent des pigments biliaires et une forte proportion d'albumine.

La plaie est indolente et a bon aspect.

Troisième jour. — Le matin température 37°3, pouls 120. Le malade a eu des frissons pendant la nuit. L'ictère a augmenté. Il y a de l'agitation, du délire, la plaie est normale. Urines rares contenant de l'urobiline et de l'albumine. Le soir la température est à 37°, le pouls est toujours à 120.

Le malade a eu plusieurs vomissements non sanglants. Le délire est complet.

On note l'apparition de pétéchies sur les membres inférieurs.

Quatrième jour. — Température du matin 36°8. Pouls 135. L'agitation et le délire augmentent. On note un purpura très net sur les membres inférieurs.

Le soir, mort à 6 heures.

Autopsie. — Plaie intacte. Il n'y a pas traces d'hématome ni d'infection.

Le foie est volumineux : 2 kilogrammes. Il est mou, presque diffluent au niveau du lobe droit. Il est jaune chamois. Il se déchire facilement.

Histologiquement on note :

1° Une altération ancienne caractérisée par une infiltration embryonnaire abondante des espaces portes.

Hépatite alcoolique évoluant vers la cirrhose.

2° Une altération récente, montrant une stéatose des cellules de la périphérie du lobule et une tuméfaction trouble du protoplasme des cellules centrolobulaires. Elles contiennent, en outre, des fines gouttelettes de graisse et des pigments biliaires.

La travée hépatique est disloquée.

Les reins sont pâles et mous, sans stéatoses. Les autres organes ne présentent pas de lésions.

Observation VI

AUBURTIN-TUFFIER

Une jeune femme âgée de *32 ans*, entre le 31 mai 1905 pour des douleurs abdominales.

Pas d'antécédents héréditaires. — Elle n'a jamais eu d'enfants, ni de fausse couche.

Elle se plaint de douleurs abdominales très violentes locali-

sées à droite surtout. A l'examen, le palper abdominal est douloureux, et il révèle un empâtement dans la fosse iliaque droite. Les règles terminées le 15 mai réapparaissent le 31. Au toucher on constate un col dur, un corps utérin fixé à droite, et un cul-de-sac latéral droit douloureux à la pression. Le pouls est à 96, la température à 37. Bon état général.

Le 10 juin, laparotomie faite par M. Tuffier.

On constate une rétroflexion utérine avec salpingite et appendice adhérent au niveau de la trompe droite.

Extirpation de l'appendice, des deux trompes, enfouissement des moignons, préservation des ovaires.

L'appendice présente des lésions folliculaires légères, les trompes peu augmentées de volume présentent un certain degré de salpingite interstitielle.

Le premier jour et *le deuxième jour*, la malade est dans un état satisfaisant, la température est à 37°2, le pouls à 90.

Le troisième jour. — Vomissements, nuit agitée. Les matières et urines sont bilieuses. Délire, facies anxieux. Subictère conjonctival. Pupilles dilatées. Odeur chloroformique de l'haleine. Température 37°. Pouls 96.

Quatrième jour. — La nuit a été très agitée. Délire, cris. Vers le matin somnolence qui s'accentue vers midi. Subictère persistant. Odeur chloroformique. Vomissemente répétés, couleur marc de café. Le ventre est souple, non ballonné, non douloureux. Le pouls est irrégulier, inégal à 100, la température est à 37°.

Cinquième jour. — Même état. Respiration rapide et irrégulière. L'ictère s'est accentué sur toute la peau. Mêmes vomissements, même haleine. Les urines sont rares, 400 grammes, et présentent un précipité net d'albumine. L'ensemencement du

sang est stérile. Pas de leucocytose. Température à 37°8, pouls 110.

Sixième jour. — Même état. Début du coma. Par prudence une incision du cul-de-sac postérieur est faite, sans résultat.

Septième jour. — Coma complet. Ictère très marqué. Pouls incomptable, température 37°5. La respiration ébauche le rythme de Cheyne-Stolhes.

Huitième jour. — Mort à 10 heures du matin.

Autopsie (25 heures après la mort). — Corps en bon état, jaune. Plaie abdominale en bon état. A l'ouverture on constate que le péritoine, les anses intestinales, les pédicules de l'appendice et des trompes. tout est parfaitement normal. A l'aide de pipettes, des *ensemencements nombreux sont faits sans résultat.*

Le foie est petit, 850 grammes. Il présente l'aspect du foie de dégénérescence graisseuse aiguë. Il est extrêmement jaune, graisseux, mou. Il se déchire très facilement.

Histologiquement, le foie présente des lésions nettes de stéatose autour de la veine centrale du lobule. Là, les travées ont disparu, les capillaires sont dilatés, enserrant des cellules vacuolaires ou en voie de dégénérescence, avec multiplication des noyaux, protoplasme granuleux et gouttelettes graisseuses. Dans les cellules centrales, on trouve des pigments biliaires; pas d'infiltration embryonnaire.

Les reins présentent un volume normal, mais se décortiquent mal. A la coupe, la substance corticale est pâle et jaune, les pyramides sont d'un rouge-violacé. Histologiquement, le glomérule est intact. On trouve une légère infiltration graisseuse des cellules des tubuli, avec un peu de tuméfaction trouble.

Le cœur est normal, aucune lésion, pas de dégénérescence graisseuse.

Le cerveau ne présente rien d'anormal sinon une odeur chloroformique très nette.

L'ensemencement du sang du cœur resta stérile,

Observation VII

FORSTER. Thèse de Bonn.

Marguerite B... de Burtscheid, *4 ans*, a toujours eu depuis qu'elle a commencé à marcher, une démarche claudicante. Réception à la clinique Scheide le 27 mai 1901.

État actuel. — Aspect vigoureux de l'enfant. Démarche les jambes écartées. Légère scoliose lombaire.

Le trochanter est situé de chaque côté à 1 cm. 5 au-dessus de la ligne Nélaton-Roser et est très mobile. Des deux côtés la tête fémorale est déplacée en avant.

Diagnostic. — Luxation double pré-cotyloïde. Diagnostic confirmé par la radiographie.

Le 1er juin. — Première chloroformisation. L'enfant est placée sur la table d'extension. La tête fémorale est facilement descendue et, par une rotation interne de 90 degrés poussée dans la cavité cotyloïde où on la maintient par une forte abduction et rotation interne. Une forte pression postérieure maintient la tête d'une façon solide.

On agit de même du côté droit. On pose un plâtre allant jusqu'aux pieds.

Durée de la narcose : une heure. — L'enfant se réveille et se porte bien. L'examen de l'urine ne révèle rien de pathologique.

Six semaines après le 18 juillet on enlève le plâtre bon résultat confirmé par la radiographie.

On fait alors sous une *deuxième narcose chloroformique*, une ostéotomie sus-condylienne sur les deux genoux.

Plâtre descendant jusqu'aux orteils.

Durée de cette deuxième narcose : *cinquante minutes.*

Le 19 juillet 1901. — L'enfant ne se remet pas bien de cette deuxième narcose. Elle vomit abondamment et souvent. Elle reste dans un état d'apathie très prononcée.

L'urine présente des traces d'albumine.

Le 20 juillet. — Collapsus. — Le pouls est à peine perceptible, vomissements violents marc de café. Injections d'éther d'huile camphrée. Malgré cela la faiblesse du cœur augmente et la mort arrive à midi et demi.

Autopsie. — Un *foie gras*, colossal des altérations considérables des *reins* avec dégénérescence graisseuse de tous les canalicules urinifères.

Dégénérescence graisseuse du cœur. Catarrhe intestinal.

Microscopiquement. *Le foie* (coloration au Sudan) présente des lésions nettes de dislocation trabéculaire. A la périphérie des acini, les cellules ne peuvent être délimitées. La graisse les fait se confondre entre elles. On ne voit le noyau que par transparence et d'une coloration faible. On voit nettement de grosses gouttes de graisse à côté de gouttelettes fines et très fines.

Les reins d'aspect lisses présentent une zone corticale pâle, jaune sale, les pyramides sont rouge vif. Microscopiquement, on note une dégénérescence graisseuse du tubuli contorti, les tubes droits sont moins pris, les collecteurs en partie seulement. Les glomérules ne sont pas altérées et leurs noyaux cellulaires sont bien colorés.

Cœur. — On trouve çà et là quelques cellules musculaires atteintes de dégénérescence graisseuse.

Observation VIII

THIEM ET FISCHER.

Un garçon de moulin, Lohde, très robuste, peu buveur, tomba le 27 septembre et se fit une fracture de la rotule (notable écartement des fragments, hémarthrose).

L'anesthésie est difficile ; pour l'obtenir complète *150 grammes de chloroforme sont employés en soixante-dix minutes.*

L'articulation est vidée, la rotule suturée. On pose un appareil plâtré.

Premier jour. — Excellent état, température 37°6. Pouls 90.

Deuxième jour. — Un peu de douleur dans la jambe.

Température 37°5, le soir 38°. Pouls 90 à 100.

Dans la nuit délire. Rien de notable au niveau de l'articulation ; l'appareil est enlevé ; rien au niveau de la plaie ; on pose une attelle.

Troisième jour. — Délire. Température 38°, pouls 96.

Le soir affaiblissement notable. Le délire augmente. Vin, cognac, œufs. Température 38°3. Pouls petit à 120.

Quatrième jour. — Température 37°, pouls 120, à peine perceptible.

Injection de sérum. Amélioration.

A 10 heures, mort.

Autopsie. — On trouve un foie gras typique avec infiltration et dégénérescence graisseuse de la cellule.

Le foie qui est augmenté surtout sous ses diamètres n'a pas a consistance de la cire et ne présente pas trace de cirrhose. Rien aux reins, rien à l'estomac. Les fibres du cœur étaient

complètement en dégénérescence graisseuse, les stries transversales à peine visibles.

Observation IX

Scott Carmichael et James Beattie

La malade, une petite fille de *4 ans* fut admise le 8 avril 1905. Neuf mois auparavant on avait observé une lésion résultant d'une raideur de l'articulation du coude droit qui était devenue enflée et douloureuse après traitement par un rebouteur.

Au moment de l'admission il y avait un épaississement synovial de l'articulation et une augmentation marquée de la partie olécranienne du cubitus. *Il n'y avait ni abcès local ni cavité.*

Le 11 avril l'articulation fut excisée par incision postérieure, l'extrémité du cubitus et la tête du radius furent enlevées.

La durée totale de l'anesthésie au chloroforme fut de trente minutes. 16 grammes de chloroforme pur furent employés.

On usa d'aucun antiseptique pendant l'opération.

Le premier jour. — Rien d'anormal dans l'état de l'enfant.

Dans l'après-midi cependant, quelques malaises et un vomissement de liquide bilieux.

Le deuxième jour. — Nuit agitée, deux vomissements bilieux, soif intense. Pouls petit et faible. Température légèrement supérieure à la normale. La plaie est en excellent état, pas de signe d'hémorragie. Vers 6 heures du soir l'enfant tombe dans le coma, deux heures après vomissements abondants couleur marc de café.

Troisième jour. — Le matin vers 8 h. 30 reprise de la connaissance, pupilles dilatées, température légèrement supérieure à la normale. Mort.

Autopsie. — Pratiquée le lendemain elle fut faite avec un soin minutieux. La plaie était parfaitement saine.

Pas *trace de pus*, des fragments de tissus et des liquides furent prélevés dans toute la région (articulation, cavité médullaire aux fins *d'examen de laboratoire, le résultat fut négatif.*

Rien dans le médiastin. Les poumons, le cœur, les ganglions médiastinaux, tout fut reconnu parfaitement sain. Il n'y avait rien d'anormal dans la cavité péritonéale. Estomac, pancréas, intestins, glandes mésentériques, ne portaient aucun signe d'altération. La moelle osseuse était pâle mais ne présentait pas de changement visible.

Le *foie* était distinctement et uniformément hypertrophié ; la surface en était tout à fait lisse et la couleur jaune serin. A la section on constata un degré avancé de dégénérescence graisseuse uniformément distribuée.

La rate n'était pas augmentée et paraissait normale.

Les deux reins étaient un peu augmentés et très pâles.

La capsule se détachait facilement laissant un aspect lisse à l'organe. Cortex très pâle. Pyramides normales.

Les capsules surrénales étaient augmentées, fermes et d'un jaune serin.

Histologie des lésions. — Des colorations diverses furent employées. Le cœur parut normal ainsi que les poumons. *Les cellules* hépatiques par contre apparurent gorgées de graisses, La dislocation trabéculaire fut observée.

Les reins présentèrent un gonflement général de toutes les cellules. Celles des tubuli montraient de la dégénérescence graisseuse. Quelques tubes collecteurs ne contenaient pas de graisse. Des globules de graisse très petits purent être discernés dans

l'endothélium des capillaires et dans l'épithélium entourant la capsule de Bowman.

Les capsules surrénales montrèrent une dégénérescence très étendue des cellules glandulaires, en particulier dans les cellules du cortex.

Dans la moelle osseuse, les cellules grasses étaient plus abondantes qu'à l'ordinaire, à cet âge peu avancé.

Il y avait plutôt diminution des éléments leucoplastiques. Un examen de sang des vaisseaux mit en évidence peu de leucocytes et faisait croire à la leucopénie plutôt qu'à la leucocytose accompagnant des conditions septiques.

Observation X

STILES ET MACDONALD.

Petite fille de *4 ans 1/2* bien portante, opérée le 1er août 1900 pour une hernie inguinale gauche réductible.

L'opération consista en ligature du sac et fermeture du canal au catgut. Pas de drainage. Pansement au collodion.

L'anesthésie dura vingt minutes.

Premier jour. — Le soir de l'opération le pouls est fréquent et la température de 101° Farenheit.

L'enfant vomit toute la nuit et ne dormit pas.

Deuxième jour. — Léger ictère. Les vomissements continuent. L'enfant paraît affaissée. Le pouls est à 110, très régulier; température 100° Farenheit. Langue humide, propre.

Troisième jour. — Vomissements continuels. Ictère très marqué. Grande quantité d'albumine dans l'urine.

Le soir, pouls à 140, température à 103°.

Peu d'urines. Rien par l'intestin.

Quatrième jour. — État très grave, pouls 150, délire. Pas d'urines. Coma. Température 104°8. *Mort* à 6 h. 1/2.

Autopsie. — Plaie et péritoine sains. — Foie jaune. Très gras. Microscopiquement les cellules sont remplies de gouttelettes de graisse. Dislocation trabéculaire. Dans les reins on ne trouve pas de graisse. Mais par contre les cellules des tubuli contorti ont un aspect vitreux, l'épithélium est nécrosé par endroits.

Observation XI

STILES ET MACDONALD.

Jane R..., *8 ans*, en bonne santé et d'aspect florissant fut opérée pour un genu valgum à l'Hôpital royal des Enfants malades le 21 octobre 1902.

Le genu valgum était dû à une croissance exagérée du condyle interne dont une portion fut sectionnée. *Aucune difficulté opératoire. Durée de l'anesthésie : vingt-deux minutes.*

Premier jour. — Après quelques petits vomissements l'état apparaît excellent. Le soir les vomissements reprennent et sont cette fois marc de café. Agitation extrême. Le pouls s'affaiblit et s'accélère.

Deuxième jour. — Les vomissements cessent le matin, l'état devient meilleur, le pouls est toujours petit et rapide.

A 1 heure de l'après-midi, la garde fit le lit de l'enfant, lui donna à boire et nota que la petite malade paraissait affaiblie et cyanosée. Le pouls devint imperceptible. Le coma apparut rapidement, et la mort survint à 2 heures, soit *vingt-six heures après l'opération.*

Autopsie. — Plaie saine, pas trace d'infection septique. — Le péricarde, les plèvres, le thymus, le cœur, les poumons, le péritoine, l'estomac, l'intestin, les ganglions mésentériques sont normaux.

Le *foie* est nettement augmenté de volume. Il est jaune serin. A la section on constate une infiltration graisseuse uniforme plus accentuée cependant à la périphérie des lobules.

Capsules surrénales, vessie, normales.

Les *deux reins* sont un peu augmentés de volume et assez mous. Ils se décortiquent facilement, la surface rénale est lisse et pâle. A la coupe, le cortex est très pâle, les pyramides sont très rouges et saillantes.

Rate normale. Cerveau normal.

Examen histologique. — Les coupes de tissus aux environs de la plaie ne montrèrent pas traces d'infection locale. Aucun bacille.

Le cœur, les poumons furent trouvés normaux.

Foie. — Les cellules hépatiques ne peuvent être mises en évidence, à cause d'un processus vacuolaire intense, spécialement à la périphérie des lobules ; les vacuoles représentant les espaces d'où la graisse a été dissoute. Immédiatement autour de la veine centrale, les cellules étaient complètement désorganisées.

Reins. — Les coupes montrèrent une intense dégénérescence graisseuse, les tubuli, les anses de Heule, les tubes collecteurs y participant également. La graisse, en gouttes fines, se rencontrait surtout entre la base de la cellule et le noyau, qui était bien coloré.

Les glomérules étaient normaux.

Les coupes des capsules surrénales, du pancréas, du cerveau ne montrèrent rien d'anormal.

Observation XII

Pierre Masson. — *Tribune médicale.*

Homme de 49 ans. *Anesthésie, 8 grammes de chloroforme.*

A partir d'octobre 1908 le malade présente des symptômes, (anorexie, amaigrissement, troubles dyspeptiques, teint jaune, constipation, abdomen tendu et douloureux dans la région de l'épigastre et de l'hypocondre droit, contracture de la paroi) qui en s'accentuant déterminent le chirurgien à pratiquer une laparotomie exploratrice.

L'opération a lieu le 6 mars 1909.

Après incision médiane et sus-ombilicale un liquide jaune citrin s'écoule. La paroi antérieure de l'estomac est indurée dans sa totalité et on aperçoit un noyau à la face supérieure du foie. On referme.

Le malade s'affaiblit peu à peu et s'éteint sans ictère le 8 mars, soit *quarante-huit heures après l'intervention.*

Autopsie. — Rien au cœur, rien aux poumons.

L'estomac présente, implantée sur la paroi postérieure de la région pylorique, une énorme tumeur végétante dont les bords se continuent en haut et en bas par un épaississement néoplasique diffus qui envahit la paroi antérieure.

Le *foie* n'est pas déformé, il est d'une teinte beige et on aperçoit à la surface quelques *noyaux blanchâtres évidemment cancéreux.*

A la coupe ce foie présente quelques noyaux métastatiques disséminés, les plus gros atteignent 3 centimètres de diamètre. Le tissu hépatique a cette teinte beige, déjà constatée à la sim-

ple inspection. On remarque un piqueté rouge centrolobulaire, plus ou moins net, suivant les régions.

Au microscope, le foie paraît bourré de métastases, les espaces fortes libres de tubes néoplasiques sont en minorité. En tout cas, envahis ou non par le cancer, ils sont un peu plus épais que normalement et sont tous infiltrés par de nombreuses cellules rondes.

Les lobules sont touchés à divers degrés et plus ou moins dégénérés. Dans la région périphérique du lobule on trouve des travées hépatiques nettement basophiles, dont le protoplasme se charge peu à peu de graisse au fur et à mesure qu'on s'éloigne de l'espace forte. Ça et là on voit quelques cellules à noyau un peu volumineux ou double.

Une région intermédiaire comprend des travées hépatiques nettes formées par des cellules bourrées de gouttelettes graisseuses avec réaction partiellement acidophile du protoplasme.

La région sus-hépatique du lobule est, soit hémorragique, soit fortement congestionnée. Suivant l'état des vaisseaux, les travées hépatiques sont disloquées ou simplement amincies. Les cellules sont ratatinées, réfringentes, acidophiles, et leur noyau a, le plus souvent, totalement disparu.

CONCLUSIONS

L'examen impartial des faits nous permet de formuler les conclusions suivantes :

1° Les accidents toxiques post-anesthésiques s'observent principalement avec le chloroforme.

2° Les accidents graves se manifestent par des signes de cholémie et d'anurie, c'est-à-dire d'ictère grave.

3° Le chloroforme a qualité pour les provoquer tant par ses propriétés physiques que chimiques.

4° Ces accidents ne sont pas toujours mortels, mais les lésions provoquées sont susceptibles d'évoluer ultérieurement.

5° Les causes qui semblent favoriser l'éclosion de ces accidents sont : la dose excessive d'anesthésique employé, la durée excessive ou la répétition de l'anesthésie, et surtout l'âge jeune du sujet, l'état défectueux de ses organes.

6° A côté de ces accidents nettement caractérisés il existe constamment des symptômes évidents (ictère bénin) ou latents (cholémie sanguine), qui témoignent d'une intoxication de l'organisme. D'autre part la di-

minution considérable et prolongée de la leuco-activité sanguine, est constante.

7° Des accidents de même ordre ont été observés avec l'éther, mais bien plus rarement. L'expérimentation affirme que l'éther peut, comme le chloroforme, créer des lésions hépatiques. La clinique l'a vérifiée. Si l'éther semble moins dangereux pour le foie que le chloroforme, par contre son action sur le rein est constante. Cependant on n'a observé d'accidents mortels que chez des malades porteurs d'une affection rénale antérieure.

8° L'anesthésie lombaire comporte des dangers notoires (paralysies variées, mort tardive). L'emploi de la stovaïne et de la novocaïne ont réduit cependant le nombre des accidents.

9° L'anesthésie locale par la méthode de M. le professeur Reclus (novocaïne-adrénaline) n'a jamais produit d'accidents toxiques post-anesthésiques.

10° A ne considérer d'une part que les accidents tardifs dus à l'anesthésie générale, et d'autre part l'innocuité absolue de l'anesthésie locale, on peut conclure que cette dernière devra être préférée dans la plupart des interventions chirurgicales.

Vu : le Président de la thèse,
RECLUS

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer,
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
LIARD

BIBLIOGRAP HIE

Casper. — Casper's Woschenchrift, 1850.

Laugenbeck. — Bérend's chlorof. Statistik, 1850, Hanover.

Nothnagel. — *Berlin. Klin. Wochenschrift*, 1866.

Hoffmeier. — *Berlin. Klin. Wochenschrift*, 1883.

Junker's. — Uber fettige Entartung in folge von chlorof. inhalationen, Bonn, 1883.

Paul Bert. — Comptes rendus de la Société de biologie, 1885.

Martin. — *British méd. Journal Londres*, 1886.

Stassmann. — *Wirchow's Archives*, 1889.

Ostertag. — *Wirchow's Archives*, 1889. L. 118, p. 250.

Thiein et Fischer. — *Deutsch med. Zeitung*, 1889.

Bastianelli. — *Bull. di osped. di Roma*, 1891.

Fraenkel. — *Wirchow's Archives*. L. 127, p. 381 ; L. 129, p. 254.

Marfan. — Empoisonnement par ingestion de 60 grammes de chlorof. *Mercredi médical*, 1892.

Pohl. — *Archives exp. path. and Pharmath.*, 1891. L. 28, p. 253.

Gerster. — *Medical Record*, 1887.

Guthrie. — Some fatal After Effects of chlorof. on children, *Lancet*, 27 janvier 1894.

Eisendrath. — *Deutsche Zeitschrift f. chir.* L. 40, 1895.

Wunderlich. — *Betrage zur Klinik chirurgie*, 1895.

Hill Abram. — *Journal of Patts and Bacteriology*, janvier 1896.

Widal. — Comptes rendus de la Soc. de biologie, 1896.

Selbach. — Thèse, 1894.

Baudler. — Mittheilungen aus den greuzgebiten des Medicin und chirurgie, 1896, vol. I.

Schenk. — *Zeitschrift für Heilkunde.* V. 19, 1898.

Babaci et Bebi. — Sur l'action du chloroforme et de l'éther sur le rein. *Policlinico*, 1893-1894. *Jahrbuch of chirurgie*, 1896.

Steinthal. — *Jahrbuch of chirurgie*, 1896.

Crube. — *Jahrbuch of chirurgie*, 1896.

Langlois. — Effets tardifs du chlorof. sur les échanges de l'organisme. *Presse méd.*, 1897.

Hientz. — Thèse de Leyde. Rotterdam, 1896.

Fœrster. — Thèse de Bonn, 1902.

De Boris. — *Semaine médicale*, 1903. « Ictères bénins post-opératoires ».

Brixton et Lévy. — *British medical Journal*, 1900 et 1906.

Guthrie. — *Lancet*, 4 juillet 1903.

Brewer. — *Annaly of Surgery*, octobre 1903.

Brackett Stone and Low. — *Boston méd. and surg. Journal*, 7 juillet 1904.

Stiles et Mac Donald. — *Scottish med. and surg. Journal*, août 1904.

Scott Carmichael et Beattie. — *Lancet*, 12 août 1905.

Devau et Fawill. — *Journal of the American med.* Association 2 et 9 sept. 1905.

Galeazzi et Grillo. — *Journal de l'Académie de Turin*, 1899.

Doyon, Morel et Billet. — Comptes rendus de la société de biologie, 8 mai 1905.

François. — Thèse Paris, 1910.

Auburtin. — Thèse Paris, 1906. Soc. biologie, juillet 1909. *Tribune médicale*, déc. 1909.

Campora. — *Gaz. Ospedali e della cliniche*, 29 avril 1906, n° 51.

Foa. — Sur deux cas d'ictère grave par action du chloroforme chez des cirrhotiques latents. *Gaz. méd. Ital.*, 31 janvier 1907.

Aldo Reggianini. — *Riforma méd.*, 6 juillet 1907, n° 27.

Patein et Terrier. — Manuel d'anesthésie chirurgicale, 1894.

Vidal. — Th. de Paris, 1897. *Presse méd.*, 20 janvier 1906.

Luigi Longo. — *Riforma méd.*, n° 37, 15 sept. 1907. Recherches cl. sur l'acétonnurie post-opératoire.

M.-L. Championnière. — *Journ. de méd. et de chir. prat.*, 1893, t. LXIV, p. 534.

Dastre. — Les anesthésiques, 1890.

Claret. — La décharge azoturique post-opér. *Archives gén. de méd.*, 1905, p. 513.

Wilson. — The méd. News, 1897, t. I, p. 47.

Truelie. — Th. de Paris, 1898.

Briand et Picqué. — *Ann. méd. psychol.*, 1898 et *Archives de neurologie*, mars 1903, p. 209.

Duplay. — Folie post-opératoire. *Presse méd.*, 24 juin 1899, p. 305.

Lindh. — *Nord méd. Archiv.*, 1895, XXVIII, 4-5.

Carlo Lorenzi. — Sur les psychoses post-opératoires. *Riforma méd.*, n° 19, 11 mai 1907.

Lindh. — *Nord méd. Archiv.*, 1895, XXVIII, 4-5.

Roux. — Chorrespond f. Schw. Ærzte, 1888.

Emmet. — *Médical Record*, 1887.

Butier. — *Médical Record*, 1887.

Vaad. — Corresp. blatt. fur Schwertzer.

Walther. — *Bull. et mém. Soc. chir.*, 21 juin 1905.

Cadol. — L'anesthésie par les injections de cocaïne sous l'arachnoïde lombaire. Th. de Paris, 1900.

Kendirty. — L'anesthésie chirurgicale par la cocaïne. Th. Paris, 1902.

Tuffier. — Congrès intern. de méd., 2-9 août 1900.

Chaput. — *Bull. et mém. de la soc. de chir.*, 31 janvier 1906.

— *Presse méd.*, 23 fév. 1907, 20 nov. 1907, 1er fév. 1908.

Schwarz. — *Centralbl. f. chir.*, 1907, n° 13.

Minbazzini. — *Revue neurol.*, 15 mars 1908.

Guinard. — *B. et Mém. Soc. chir.*, 4 mars 1908.

Le Dentu. — *B. et Mém. Soc. chir.*, 4 mars 1908.

Reynier. — *B. et Mém. Soc. chir.*, 4 mars 1908.

Rochard. — *B. et Mém. Soc. chir.*, 4 mars 1908.

Freund. — *Deuts. méd. Wochens.*, 1905.

Hildebrandt. — *Deut. méd. Wochens.*, 1905.

Quénu. — Soc. méd. des hôp., 13 nov. 1908. *Rev. de chirurgie*, 1909.

Quénu et Joltrain. — Soc. méd. des hôp., 25 mars 1909.

Quénu. — *Bulletin méd.*, 22 mai 1909.

Quénu et Küss. — Soc. chir., 10 nov. 1906.

Telford et Falconer. — *Lancet*, nov. 1906.

Gérard et Lemoine. — *Trib. médicale*, 24 avril 1909.

Nicloux. — Les anesthésiques généraux au point de vue chimico-physiologique, 1908.

Gautier et Policard. — Soc. de biol., 1908 et 1909.

Chevrier, René Bénard et Sorrel. — *Trib. méd.*, 4 déc 1909.

Rathery et Saison. — *Trib. méd.*, 16 avril 1910.

Pierre Masson. — Un cas de dégénérescence chlorof. du foie. *Trib. méd.*, 27 nov. 1909.

Marcille. — *Trib. méd.*, 22 mai 1909.

Rathery et Saison. — *Trib. méd.*, 15 janvier 1910.

Reclus. — L'anesthésie localisée par la cocaïne.

— La cocaïne en chirurgie.

Piquaud et Dreyfus. — Recherche sur la toxicité du mélange stovacocaïne.

Piquaud. — L'anesthésie locale, méthode du professeur Reclus, 1911.

Kendirdjy. — L'anesthésie chirurg. par la stovaïne.

Legueu. — Deux cas de mort immédiate par la rachi-cocaïnisation. *Bulletin de la Soc. de Chir.*, 1901.

Saison. — Thèse 1910.

Mercade. — *Gaz des Hôp.*, 6 juin 1908.

Fiessinger. — Thèse Paris, 1908, Soc. Biologie, 1909.

Widal. — Soc. méd. des hôp., 13 nov. 1908.

Gianasso. — *Riforma med.*, avril-mai 1906.

Vittorio Brun. — *Clinica Chirurgica*, 1910.

Guinard. — *Bulletin et mém. de la Soc. de Chir.*, 4 mars 1908.

Le Dentu. — *Ibid.*

Reynier. — *Ibid.*

TABLE DES MATIÈRES

Pages

HISTORIQUE 9

PREMIÈRE PARTIE

Anesthésie générale.

INTRODUCTION. 17
Résultats physiologiques 17
Résultats physico-chimiques. 20
CHAPITRE I. — Le Chloroforme. 25
Etude expérimentale 25
Etude clinique. { Ictère grave post-chloroformique. 33 / Ictère bénin. . . . . 38 / Ictère fruste. 41
CHAPITRE II. — L'éther. 42
Etude expérimentale 42
Etude clinique 46
CHAPITRE III. — Pathogénie 50
CHAPITRE IV. — Etiologie. Prophylaxie. 60

DEUXIÈME PARTIE

Des autres modes d'anesthésie.

CHAPITRE I. — Anesthésie lombaire 65
CHAPITRE II. — Anesthésie locale. 69

TROISIÈME PARTIE

Observations.

CONCLUSIONS 95
BIBLIOGRAPHIE 97